

IGFBP7在消化系统肿瘤中的研究进展

任怀静¹, 马臻棋^{2*}, 王学红², 张梦迪¹, 李重杰¹

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院消化内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月17日; 录用日期: 2023年4月12日; 发布日期: 2023年4月19日

摘要

消化系统肿瘤发病率及病死率高, 对人类生命健康造成严重威胁。胰岛素样生长因子结合蛋白7 (insulin-like growth factor binding-protein 7, IGFBP7)是胰岛素样生长因子结合蛋白超家族中的一员, 参与肿瘤的生长、增殖、侵袭、转移及小血管生成等过程, 其在不同肿瘤中表现为激活或抑制肿瘤发生发展的双重生物学特性。IGFBP7有望成为消化系统肿瘤早期诊断、靶向治疗及评估预后的标志物, 本文就近年来IGFBP7在消化系统中的研究进展及可能的致癌机制作一综述。

关键词

消化系统肿瘤, IGFBP7, 致癌机制

Research Progress of IGFBP7 in Digestive System Tumors

Huaijing Ren¹, Zhenqi Ma^{2*}, Xuehong Wang², Mengdi Zhang¹, Chongjie Li¹

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 17th, 2023; accepted: Apr. 12th, 2023; published: Apr. 19th, 2023

Abstract

The high incidence rate and mortality of digestive system tumors pose a serious threat to human life and health. Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) is a member of the insulin-like growth factor binding protein superfamily, which is involved in the growth, proliferation, invasion, metastasis and small angiogenesis of tumors. It has the dual biological characteristics of

*通讯作者。

文章引用: 任怀静, 马臻棋, 王学红, 张梦迪, 李重杰. IGFBP7 在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5894-5900. DOI: 10.12677/acm.2023.134832

activating or inhibiting tumor development in different tumors. IGFBP7 is expected to become a marker for early diagnosis, targeted treatment and evaluation of prognosis of digestive system tumors. This article reviews the research progress of IGFBP7 in digestive system and its possible carcinogenic mechanism in recent years.

Keywords

Digestive System Tumor, IGFBP7, Carcinogenic Mechanism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着社会经济的发展以及人们生活环境和方式的改变,恶性肿瘤成为造成严重疾病负担、损害生命健康的主要病种。2020 年全球癌症新发 1929 万例,死亡 996 万例,其中消化系统恶性肿瘤新增病例超过 500 万,新增死亡病例约占肿瘤相关死亡的 36.5% [1]。虽然传统的外科手术、放化疗和药物治疗等方法可提高患者生存率[2],但治疗效果不容乐观,因此探讨肿瘤标志物对肿瘤早期诊断、靶向治疗及评估预后尤为重要。

胰岛素样生长因子结合蛋白是胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)系统的一类肽类激素,可与 IGF 受体结合并阻断 IGF 的激活。目前共发现 15 个家族成员,IGFBP-1 至 IGFBP-6 与 IGF 具有较高的结合能力,而 IGFBP-7 至 IGFBP-15 结合力较低,因此也被称为 IGFBP 相关蛋白。IGFBP7 作为第一个被发现的相关蛋白,可通过诱导细胞衰老凋亡、抑制肿瘤增殖及小血管生成而发挥抑制肿瘤的作用[3],近年被认为是肿瘤抑癌基因而成为国内外的研究热点。但随着不断深入的研究,IGFBP7 在消化系统肿瘤中出现相矛盾的结果,提示其可能在不同肿瘤中具有激动或抑制肿瘤发生发展的双重特性,IGFBP7 有望成为消化系统肿瘤早期诊断、靶向治疗及评估预后的标志物。本文回顾性分析相关文献,就 IGFBP7 在消化系统肿瘤中的研究进展及可能的致癌机制作一综述,以为消化系统肿瘤的诊断、治疗及预后提供方向和思路。

2. IGFBP7 结构、功能和分布

2.1. IGFBP7 结构

IGFBP7 基因位于染色体 4q12-13 上,编码 277 个氨基酸的前蛋白,具有类似于 IGFBP1-6 高度保守的 N 端结构域,含 12 个保守半胱氨酸(cysteine, Cys)的“GCGCCXXC”氨基酸序列,是富含 Cys 的最高区域,偶数个 Cys 在 N 端内部形成二硫键,此二硫键有利于维持 IGFBPs 三级结构的稳定性。近 N 端结构域的是一段 30-45 个氨基酸残基,因与丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 家族有 30% 的相似性,被称为 KI 结构域(kazal-type serineproteinase inhibitor, KI) [3] [4]。因 IGFBP7 缺乏保守的 C 端和中间结构域,IGFBP7 较 IGFBP1-6 对 IGF-I、IGF-II 的亲合力分别弱 5 倍和 20~25 倍,但同时 C 端结构域的缺失导致 N 端的胰岛素结合位点暴露,和胰岛素的亲和力要强 500 倍,从而阻断胰岛素与其受体间的结合,阻止后者自身磷酸化及其他后续反应的发生[5],进而参与糖代谢功能的紊乱和 2 型糖尿病的发生过程。

2.2. IGFBP7 生物学功能

IGFBP 的作用主要涉及到两方面: 1) IGF 依赖(IGF-dependent)方式: IGFBP 作为 IGFs 的转运蛋白,

限制 IGFs 与其受体的结合, 并调节体液及肿瘤组织中 IGFs 的浓度、活性和半衰期, 从而影响 IGFs 的功能发挥。2) IGF 非依赖(IGF-independent)方式: IGFBP 可以直接通过调节细胞分泌生长因子、与细胞表面非 IGF 受体直接作用、入核调控基因转录以及鞘磷脂作用途径等多种机制调控细胞增殖、凋亡、衰老和自噬等过程[6], IGFBP7 与肿瘤的关系多数取决于 IGF 非依赖方式。

2.3. IGFBP7 分布

IGFBP7 分布十分广泛, 在肾脏、胃肠道、乳腺和前列腺等多个器官表达量较高, 在大多数内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞都有较强的免疫荧光染色, 但脂肪细胞、浆细胞和淋巴细胞为染色为阴性[7]。此外, 在循环血液、细胞外组织液和细胞内组织中也检测到 IGFBP7 的存在[8], 推测其具有成为早期无创诊断肿瘤潜力。

3. IGFBP7 和消化系统恶性肿瘤的关系

3.1. 食管癌

食管癌(esophageal cancer, EC)以食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)为主, 与配对的正常组织相比, IGFBP7 在两种组织学类型均出现过表达[9] [10]。采用酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 ESCC 患者和正常对照的循环血清样本, 并通过 ROC 曲线进一步确定了血清 IGFBP7 对 ESCC 具有早期诊断价值[11], 以便早期诊断、治疗和更有利的预后。IGFBP7 的增加可通过激活 TGF β 1/SMAD 信号通路上调, 诱导肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)重要的细胞成分如转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF β 1)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和 I 型胶原蛋白上调和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)产生[12], 从而可能通过重塑 TME 加快 ESCC 的发生发展。Smith E 等人[1]发现 EC 组织中 IGFBP7 启动子的甲基化与基因表达的沉默相关, 且随着 IGFBP7 蛋白表达升高, 患者的生存期逐渐缩短。腺苷脱氨酶 2 (adenosine deaminase acting on RNA2, ADAR2)可通过改变基质酶的蛋白酶识别点从而编辑和稳定 IGFBP7 的表达进一步抑制肿瘤生长并诱导细胞凋亡[13], 从而抑制 ESCC 的进一步发展。IGFBP7 可能在 EC 发生发展过程中充当原癌基因的重要角色。

3.2. 胃癌

胃癌是源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤, 主要是胃腺癌, 是侵袭性强和转移率高的肿瘤。研究表明 IGFBP7 在胃癌组织中的表达水平显著上调[14] [15] [16], 与临床分期、分级、免疫细胞浸润和幽门螺杆菌感染状态存在相关。晚期 GC 的 IGFBP7 mRNA 水平显著高于早期 GC, 有淋巴结转移和存在远处转移的肿瘤高于无淋巴结转移和无远处转移的肿瘤, 推测 IGFBP7 可能是 GC 分化的关键功能成分。IGFBP7 表达上调与 GC 预后不良和免疫抑制细胞浸润相关基因有关[14], 尤其是肿瘤相关巨噬细胞。部分研究出现相矛盾的结果, GC 组织中 IGFBP7 mRNA 和蛋白均显著低于癌旁非肿瘤组织, IGFBP7 下调可诱导 GC 细胞增殖、浸润和去分化, 可作为预测患者的不良预后[17] [18]。有趣的是, IGFBP7 的表达与 Ki-67 呈负相关, 但与 p53 呈正相关。IGFBP7 甲基化与 GC 中 IGFBP7 表达呈负相关, 敲低 IGFBP7 后加速 GC 细胞的生长、侵袭和迁移, 而 GC 细胞中的 IGFBP7 过表达可诱导细胞生长抑制和凋亡。IGFBP7 可通过表观遗传途径在 GC 中发挥抑癌作用[19]。GC 发生发展的生物学步骤复杂多样, 尚未拥有清晰的描述, 需进一步探讨。

3.3. 结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的临床类型以腺癌最为普遍, 与正常组织相比, CRC 组织中 IGFBP7

的表达普遍显著上调[20] [21], 尤其是空腹血糖水平升高和患有糖尿病的受试者。部分研究发现 IGFBP7 在 CRC 中表达下调[22], 且在晚期才表现显著差异。IGFBP7 的表达可反应分化程度[23], 是 CRC 分化的潜在关键分子。虽然已有研究报道了 CRC 中 IGFBP7 的表达情况, 但具体的生物学功能尚不明确。Lin 等人认为表观遗传失活是部分 CRC 患者 IGFBP7 下调的原因[24], 去甲基化激活 IGFBP7 可抑制人 CRC 细胞的体外生长, DNA 甲基化可能是负责 IGFBP-7 基因沉默的机制。IGFBP7 的表观遗传失活似乎通过从 p53 诱导的衰老中逃脱而在 CPG 岛甲基化(cpg island methylation phenotype, CIMP)的 CRC 肿瘤发生中起关键作用[25]。IGFBP7 通过诱导其下游分子热休克蛋白 60 (heat shock protein60, HSP-60)效应的下调[23], 在 CRC 中发挥抑制肿瘤的生物行为。与之矛盾的是, CRC 细胞以 Smad2/3-Dvl2/3 依赖性方式共同调节 TGF- β 和 Wnt 信号传导, 促进成纤维细胞中 IGFBP7 的高表达[26]。远处转移是 CRC 患者癌症相关死亡的主要原因。IGFBP7 的过表达通过 TGF- β /Smad 依赖性通路在抑制上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)相关基因的表达, 如 E-钙粘蛋白和 N-钙粘蛋白[22] [27], 可能对 CRC 细胞的转移行为起到预防作用。采用 ELISA 检测了 CRC 患者与正常对照的血清 IGFBP7 水平, 发现在 CRC 患者血清中的升高[28], 在 CRC 诊断中有一定价值, 并具有作为 CRC 早期无创诊断性肿瘤标记物的潜力, 与癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)联合应用可能提高诊断的准确性。上述结果表明 IGFBP7 可能是结直肠癌早期诊断、发生发展和远处转移的生物标志物。

3.4. 肝癌

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展是一个长期多阶段的过程, 其中以肝细胞肝癌最为普遍。研究人员发现与正常肝细胞相比, HCC 样本和细胞系中 IGFBP7 的表达随着 HCC 的晚期和分化程度的降低而显著下调[29], 被认为是一种肿瘤抑制因子。血清 IGFBP7 基因启动子 CpG 岛的甲基化可作为 HCC 诊断的非侵入性生物标志物和 HCC 肝切除术后中总生存期及早期肿瘤复发的独立预后预测因子[30]。值得注意的是, IGFBP7 甲基化和甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)的组合可提高肝癌的早期诊断率及弥补 AFP 较为单一的情况[31], 同时也可以增强 AFP 区分乙型肝炎病毒相关 HCC 和慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的诊断能力。IGFBP7 不仅可以通过与 IGF1 受体结合来抑制 IGF 信号传导, 通过抑制血管生成和诱导癌症特异性衰老和凋亡来消除肿瘤, 而且还能调节肿瘤微环境[5], 这种双重作用可能具有比较持久的抑制肿瘤生长和远处转移的作用。在过表达星形胶质细胞上调基因-1 (astrocyte elevated gene-1, AEG-1)的人 HCC 细胞的背景下建立 IGFBP7 过表达克隆后, 细胞系增殖和集落形成明显减少, AEG-1 表达升高可导致 IGFBP7 的表达显著下调[32], 从而介导了 AEG-1 的肿瘤促进功能。目前针对肝癌的治疗方案较为单一, 以外科手术和药物治疗居多, 开发全新有效的靶向治疗以延长患者的生存期尤为重要。IGFBP7 的复制缺陷型腺病毒通过诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)及激活 DNA 损伤应答(DNA-damage response, DDR)和 p38 MAPK, 抑制多种 HCC 细胞系的活力并诱导细胞凋亡。在小鼠静脉中注射腺病毒递送 IGFBP7 (adenovirus-delivered IGFBP7, Ad.IGFBP7)可显著抑制原发性肿瘤生长、肝内转移和血管生成[32], 提示 Ad.IGFBP7 可能是一种有效根除原发性 HCC 和远处转移的治疗方法。

3.5. 胆管癌

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是继肝细胞癌后的第二大常见肝癌类型, 一种高度致死性的促增生性癌症[33]。IGFBP7 在胆管癌(CCA)中的相关报道较少, Yue 等人[34]发现 IGFBP7 的过表达可抑制肿瘤细胞增殖并将间充质表型逆转为上皮表型从而降低细胞侵袭性, 这可能与 phosphor-p38MAPK 升高及 IGF-1R, IRS-1 和 phosphor-AKT 蛋白水平降低存在一定的联系, 敲除 IGFBP7 后促进 CCA 细胞增殖。推测 IGFBP7 可能与 CCA 的发生具有一定的相关性。

3.6. 胰腺癌

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是具有侵袭性和致命性的消化道肿瘤[35], 由于胰腺特殊的解剖位置及疾病进展迅速, 绝大多数患者发现时已发生远处转移, 是预后最差的恶性肿瘤之一。IGFBP7 在胰腺癌中的相关报道较少, IGFBP7 在 PC 中表达相较于正常组织显著下调, 同时 IGFBP7 的低表达与增殖增加和术后生存不良有关[36], 提示 IGFBP7 在 PC 中可能扮演着抑癌基因的角色。

4. 总结和展望

综上所述, 在不同消化系统恶性肿瘤中 IGFBP7 表现出不同的表达模式, 不同分型、分化程度的肿瘤中也表现出差异。这些存在争议的结果提示其在不同肿瘤中可能通过不同的信号通路发挥生物学作用, 这种模糊的表达模式或许能够在临床上不易判断原发肿瘤病灶时提供定位帮助, 以达到辅助诊断的作用。血清 IGFBP7 的诊断价值已在多种消化系统肿瘤中得到相应的验证, 因此 IGFBP7 有望成为消化系统肿瘤早期非侵入性诊断标志物、新治疗靶点及预后标志物, 但具体的作用机制, 因此需进行大样本、多中心分析, 找到更充分的循证医学依据。

基金项目

青海大学附属医院重点专科项目。

参考文献

- [1] Smith, E., Ruszkiewicz, A.R., Jamieson, G.G. and Drew, P.A. (2014) IGFBP7 Is Associated with Poor Prognosis in Oesophageal Adenocarcinoma and Is Regulated by Promoter DNA Methylation. *British Journal of Cancer*, **110**, 775-782. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.783>
- [2] Hojman, P., Gehl, J., Christensen, J.F. and Pedersen, B.K. (2018) Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metabolism*, **27**, 10-21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.015>
- [3] Jin, L., Shen, F., Weinfeld, M. and Sergi, C. (2020) Insulin Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)-Related Cancer and IGFBP3 and IGFBP7 Crosstalk. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 727. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00727>
- [4] Hwa, V., Oh, Y. and Rosenfeld, R.G. (1999) The Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein (IGFBP) Superfamily. *Endocrine Reviews*, **20**, 761-787. <https://doi.org/10.1210/edrv.20.6.0382>
- [5] Akiel, M., Guo, C., Li, X., Rajasekaran, D., Mendoza, R.G., Robertson, C.L., Jariwala, N., Yuan, F., Subler, M.A., Windle, J., Garcia, D.K., Lai, Z., Chen, H.H., Chen, Y., Giashuddin, S., Fisher, P.B., Wang, X.Y. and Sarkar, D. (2017) IGFBP7 Deletion Promotes Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Research*, **77**, 4014-4025. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2885>
- [6] Bach, L.A. (2018) What Happened to the IGF Binding Proteins? *Endocrinology*, **159**, 570-578. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00908>
- [7] Wang, S., Chi, K., Wu, D. and Hong, Q. (2021) Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in Kidney Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 807119. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.807119>
- [8] López-Bermejo, A., Khosravi, J., Corless, C.L., Krishna, R.G., Diamandi, A., Bodani, U., Kofoed, E.M., Graham, D.L., Hwa, V. and Rosenfeld, R.G. (2003) Generation of Anti-Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-Related Protein 1 (IGFBP-rP1/MAC25) Monoclonal Antibodies and Immunoassay: Quantification of IGFBP-rP1 in Human Serum and Distribution in Human Fluids and Tissues. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **88**, 3401-3408. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021315>
- [9] Creemers, A., Ebbing, E.A., Pelgrim, T.C., Lagarde, S.M., van Etten-Jamaludin, F.S., van Berge Henegouwen, M.I., Hulshof, M.C.C.M., Krishnadath, K.K., Meijer, S.L., Bijlsma, M.F., van Oijen, M.G.H. and van Laarhoven, H.W.M. (2018) A Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Biomarkers in Resectable Esophageal Adenocarcinomas. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 13281. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31548-6>
- [10] Kashyap, M.K., Pawar, H.A., Keerthikumar, S., Sharma, J., Goel, R., Mahmood, R., Kumar, M.V., Kumar, K.V., Pandey, A., Kumar, R.V., Prasad, T.S. and Harsha, H.C. (2013) Evaluation of Protein Expression Pattern of Stanniocalcin 2, Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7, Inhibin Beta a and Four and a Half LIM Domains 1 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Biomarkers*, **12**, 1-9. <https://doi.org/10.3233/CBM-120289>

- [11] Huang, X., Hong, C., Peng, Y., Yang, S., Huang, L., Liu, C., Chen, L., Chu, L., Xu, L. and Xu, Y. (2019) The Diagnostic Value of Serum IGFBP7 in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Cancer*, **10**, 2687-2693. <https://doi.org/10.7150/jca.32393>
- [12] Li, X., Zhang, J., Wu, Y., Ma, C., Wei, D., Pan, L. and Cai, L. (2022) IGFBP7 Remodels the Tumor Microenvironment of Esophageal Squamous Cell Carcinoma by Activating the TGF β 1/SMAD Signaling Pathway. *Oncology Letters*, **24**, Article No. 251. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13371>
- [13] Chen, Y.-B., Liao, X. Y., Zhang, J.B., Wang, F., Qin, H. D., Zhang, L., Shugart, Y.Y., Zeng, Y.-X. and Jia, W.-H. (2017) ADAR2 Functions as a Tumor Suppressor via Editing IGFBP7 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Oncology*, **50**, 622-630. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3823>
- [14] Zhao, Q., Zhao, R., Song, C., Wang, H., Rong, J., Wang, F., Yan, L., Song, Y. and Xie, Y. (2021) Increased IGFBP7 Expression Correlates with Poor Prognosis and Immune Infiltration in Gastric Cancer. *Journal of Cancer*, **12**, 1343-1355. <https://doi.org/10.7150/jca.50370>
- [15] Liu, Q., Jiang, J., Zhang, X., Zhang, M. and Fu, Y. (2021) Comprehensive Analysis of IGFBPs as Biomarkers in Gastric Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 723131. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.723131>
- [16] Sato, Y., Inokuchi, M., Takagi, Y., Otsuki, S., Fujimori, Y., Yanaka, Y., Kobayashi, K., Higuchi, K., Kojima, K. and Kawano, T. (2015) Relationship between Expression of IGFBP7 and Clinicopathological Variables in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Pathology*, **68**, 795-801. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202987>
- [17] Yoshioka, T., Shien, K., Namba, K., Torigoe, H., Sato, H., Tomida, S., Yamamoto, H., Asano, H., Soh, J., Tsukuda, K., Nagasaka, T., Fujiwara, T. and Toyooka, S. (2018) Antitumor Activity of Pan-HER Inhibitors in HER2-Positive Gastric Cancer. *Cancer Science*, **109**, 1166-1176. <https://doi.org/10.1111/cas.13546>
- [18] Liu, L., Yang, Z., Zhang, W., Yan, B., Gu, Q., Jiao, J. and Yue, X. (2014) Decreased Expression of IGFBP7 Was a Poor Prognosis Predictor for Gastric Cancer Patients. *Tumour Biology*, **35**, 8875-8881. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2160-1>
- [19] Kim, J., Kim, W.H., Byeon, S.J., Lee, B.L. and Kim, M.A. (2018) Epigenetic Downregulation and Growth Inhibition of IGFBP7 in Gastric Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 667-675.
- [20] Georges, R.B., Adwan, H., Hamdi, H., Hielscher, T., Linnemann, U. and Berger, M.R. (2011) The Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins 3 and 7 Are Associated with Colorectal Cancer and Liver Metastasis. *Cancer Biology & Therapy*, **12**, 69-79. <https://doi.org/10.4161/cbt.12.1.15719>
- [21] Shao, L., Huang, Q., Luo, M. and Lai, M. (2004) Detection of the Differentially Expressed Gene IGF-Binding Protein-Related Protein-1 and Analysis of Its Relationship to Fasting Glucose in Chinese Colorectal Cancer Patients. *Endocrine-Related Cancer*, **11**, 141-148. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0110141>
- [22] Li, Y., Xi, Y., Zhu, G., Jia, J., Huang, H., Liu, Y., Guo, Y. and Liu, L. (2019) Downregulated IGFBP7 Facilitates Liver Metastasis by Modulating Epithelial-Mesenchymal Transition in Colon Cancer. *Oncology Reports*, **42**, 1935-1945. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7303>
- [23] Ruan, W., Wang, Y., Ma, Y., Xing, X., Lin, J., Cui, J. and Lai, M. (2010) HSP60, a Protein Downregulated by IGFBP7 in Colorectal Carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **29**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-41>
- [24] Lin, J., Lai, M., Huang, Q., Ma, Y., Cui, J. and Ruan, W. (2007) Methylation Patterns of IGFBP7 in Colon Cancer Cell Lines Are Associated with Levels of Gene Expression. *The Journal of Pathology*, **212**, 83-90. <https://doi.org/10.1002/path.2144>
- [25] Suzuki, H., Igarashi, S., Nojima, M., Maruyama, R., Yamamoto, E., Kai, M., Akashi, H., Watanabe, Y., Yamamoto, H., Sasaki, Y., Itoh, F., Imai, K., Sugai, T., Shen, L., Issa, J.P., Shinomura, Y., Tokino, T. and Toyota, M. (2010) IGFBP7 Is a p53-Responsive Gene Specifically Silenced in Colorectal Cancer with CpG Island Methylator Phenotype. *Carcinogenesis*, **31**, 342-349. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp179>
- [26] Rao, C., Lin, S.-L., Ruan, W.-J., Wen, H., Wu, D.-J. and Deng, H. (2014) High Expression of IGFBP7 in Fibroblasts Induced by Colorectal Cancer Cells Is Co-Regulated by TGF- β and Wnt Signaling in a Smad2/3-Dvl2/3-Dependent Manner. *PLOS ONE*, **9**, e85340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085340>
- [27] Zhu, S., Zhang, J., Xu, F., Xu, E., Ruan, W., Ma, Y., Huang, Q. and Lai, M. (2015) IGFBP-rP1 Suppresses Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis in Colorectal Cancer. *Cell Death & Disease*, **6**, e1695. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.59>
- [28] Qiu, B., Chu, L.Y., Li, X.X., Peng, Y.H., Xu, Y.W., Xie, J.J. and Chen, X.Y. (2020) Diagnostic Value of Serum Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7) in Colorectal Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 12131-12139. <https://doi.org/10.2147/OTT.S266478>
- [29] Chen, D., Yoo, B.K., Santhekadur, P.K., Gredler, R., Bhutia, S.K., Das, S.K., Fuller, C., Su, Z.Z., Fisher, P.B. and Sarkar, D. (2011) Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-7 Functions as a Potential Tumor Suppressor in Hepa-

- tocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **17**, 6693-6701. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2774>
- [30] Tomimaru, Y., Eguchi, H., Wada, H., Kobayashi, S., Marubashi, S., Tanemura, M., Umeshita, K., Kim, T., Wakasa, K., Doki, Y., Mori, M. and Nagano, H. (2012) IGFBP7 Downregulation Is Associated with Tumor Progression and Clinical Outcome in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **130**, 319-327. <https://doi.org/10.1002/ijc.25994>
- [31] Li, F., Fan, Y.-C., Gao, S., Sun, F.-K., Yang, Y. and Wang, K. (2014) Methylation of Serum Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 Promoter in Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Genes, Chromosomes and Cancer*, **53**, 90-97. <https://doi.org/10.1002/gcc.22120>
- [32] Chen, D., Siddiq, A., Emdad, L., Rajasekaran, D., Gredler, R., Shen, X.N., Santhekadur, P.K., Srivastava, J., Robertson, C.L., Dmitriev, I., Kashentseva, E.A., Curiel, D.T., Fisher, P.B. and Sarkar, D. (2023) Retraction Notice to: Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-7 (IGFBP7): A Promising Gene Therapeutic for Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Molecular Therapy*, **31**, 599. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.12.019>
- [33] Brindley, P.J., Bachini, M., Ilyas, S.I., Khan, S.A., Loukas, A., Sirica, A.E., Teh, B.T., Wongkham, S. and Gores, G.J. (2021) Cholangiocarcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00300-2>
- [34] Yue, C., Yang, M., Tian, Q., Mo, F., Peng, J., Ma, Y., Huang, Y., Wang, D., Wang, Y. and Hu, Z. (2018) IGFBP7 Is Associated to Prognosis and Could Suppress Cell Survival in Cholangiocarcinoma. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **46**, 817-825. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1470524>
- [35] Hu, J.-X., Zhao, C.-F., Chen, W.-B., Liu, Q.-C., Li, Q.-W., Lin, Y.-Y. and Gao, F. (2021) Pancreatic Cancer: A Review of Epidemiology, Trend, and Risk Factors. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 4298-4321. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i27.4298>
- [36] An, W., Ben, Q.-W., Chen, H.-T., Zheng, J.-M., Huang, L., Li, G.-X. and Li, Z.-S. (2012) Low Expression of IGFBP7 Is Associated with Poor Outcome of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 3971-3978. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2407-2>