

关于胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的研究进展

Research Progress on Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)

许潇光¹ 刘建凤^{2*}

Xiaoguang Xu¹ Jianfeng Liu^{2*}

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 中国·河北 沧州 061000

1. Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China

摘要: 由于重组人胰岛素样生长因子-1 (rhIGF-1) 及牛初乳短链胰岛素样生长因子-1 (Bc-tIGF-1) 的研制成功, 促进了对 IGF-1 临床治疗作用的开发。IGF-1 是人体血液和组织液中广泛存在的具有促进生长作用的物质, 它是人体内肝细胞、肾细胞、脾细胞等十几种细胞自分泌和旁分泌的产物, 在人体内, IGF-1 通过 IGF-1 受体介导发挥其类胰岛素样促物质代谢作用。但是 IGF-1 促进细胞分裂作用是一把双刃剑, 一方面该作用可以保护受损组织, 促进修复, 另一方面则是增加了机体肿瘤发生的易感性。近来研究表明其与心血管系统、多脏器肿瘤、骨骼肌肉系统、神经精神疾病等均具有较强相关性, 论文通过回顾近年来国际上对 IGF-1 的研究, 概述了关于 IGF-1 的最新进展, 有助于更好地认识和了解该因子与临床部分常见疾病的相关性。

Abstract: The successful development of recombinant human insulin-like growth factor-1 (rhIGF-1) and bovine colostrum short-chain insulin-like growth factor-1 (Bc-tIGF-1) has promoted the development of clinical therapeutic effect of IGF-1. IGF-1 is a growth-promoting substance widely found in human blood and tissue fluid. It is the autocrine and paracrine product of more than ten kinds of cells in human body, such as liver cells, kidney cells, spleen cells and so on. In human body, IGF-1 plays its role of insulin-like substance metabolism mediated by IGF-1 receptor. However, the role of IGF-1 in promoting cell division is a double-edged sword, on the one hand, it can protect damaged tissue and promote repair, on the other hand, it can increase the susceptibility to tumorigenesis. Recent studies have shown that it has a strong correlation with cardiovascular system, multiple organ tumors, skeletal muscle system, neuropsychiatric diseases and so on. By reviewing the research on IGF-1 at home and abroad in recent years, this paper summarizes the latest progress on IGF-1, which is helpful to better understand and understand the correlation between this factor and some common clinical diseases.

关键词: IGF-1; 心血管系统; 骨骼肌肉系统; 精神心理疾病; 肿瘤

Keywords: IGF-1; cardiovascular system; skeletal muscle system; mental illness; tumor

DOI: 10.12346/pmr.v4i3.6699

1 引言

IGF-1 具有调节代谢, 促进细胞增殖等广泛的生物学作用, 可以有效调控组织的生长。该调控作用是双面性的, 其虽然可以促进代谢, 但过高或过低的 IGF-1 水平还可能会导致疾病的发生, 论文主要讨论了 IGF-1 与多系统疾病的最新研究方向及相关临床进展, 为更好地探讨 IGF-1 的相关作用

提供思路。

2 IGF-1 概述

IGF-1 是一种单链多肽, 由 70 个氨基酸组成, 分子量 7649 Da, 与胰岛素具有高度的同源性^[1]。IGF 基因在代表 15 个不同目的 25 种不同哺乳动物中保存良好, 在 1.8 亿年

【作者简介】许潇光 (1996-), 女, 中国河北沧州人, 在读硕士, 从事内分泌代谢病学研究。

【通讯作者】刘建凤 (1972-), 女, 中国河北沧州人, 硕士, 主任医师, 从事糖尿病及其并发症、甲状腺疾病、垂体疾病、骨代谢、肥胖症的诊断及治疗研究。

前进化多样化^[2]。IGF 家族主要包括胰岛素 (INS)、IGF-1 和 IGF-2, 后者因其与胰岛素结构同源 (40%~50% 相同序列) 和代谢作用相似而被命名为胰岛素样生长因子^[3] 它们在功能上与胰岛素相关, 却具有更高的促生长活性, 参与多种生理和病理生理过程, 包括身体生长发育、组织营养修复以及碳水化合物、蛋白质和脂类的代谢^[2]。每个器官的 IGF 调节系统都是组织特异性的, 但所有器官都有类似的成分, 包括特定配体 (都是 IGF)、IGF 结合蛋白 (IGFBP)、IGF 受体 (I 型和 II 型) 和 IGFBP 特异性蛋白酶^[4]。IGF 通过特异性结合三种不同的表面受体, I 型 IGF 受体 (IGF-1R)、II 型 IGF 受体 (IGF-2R)、胰岛素受体 (IR) 和混合受体 (IGF1R/IR) 来影响细胞^[5]。

IGF-1 为 IGF 家族中较为常见的临床相关指标, 其生物学作用主要受 IGFBP 及 IGF-1R 调节。IGF-1 主要因促进生长的作用而闻名, 在人类儿童和其他哺乳动物的幼年出生前和出生后的生长发育中发挥核心作用, 也参与控制中间代谢、组织修复和一生中疾病的发病。但最近一些与生长无关的作用被发现与 IGF-1 有关^[6]。

3 IGF-1 与心血管系统

动脉粥样硬化是一种炎症性动脉病变, 可导致缺血性心血管疾病, 如冠状动脉疾病和心肌梗死、中风和外周动脉疾病。动脉粥样硬化是一种多因素疾病, 其病理生理机制高度复杂。越来越多的证据表明 IGF-1 对动脉粥样硬化的生物学有有益的影响, 其可通过多种方式影响血管功能和动脉粥样硬化, 包括抗炎和抗凋亡作用和刺激血管生成^[7]。运动训练是一种减少心血管危险因素的综合方法, 在过去几年中, 运动训练已成为治疗心血管疾病的一种有希望的策略。IGF-1 通过 AKT 催化的磷酸化激活一氧化氮合成酶, 刺激内皮细胞和血管平滑肌细胞产生一氧化氮, NO 的增加可能与 CaMKII 的激活、提高肌浆网对钙离子的处理能力、从而促进心肌细胞的收缩有关, 因此 IGF-1 也在运动训练^[8] 中间接发挥改善心脏收缩力的作用。也有证据表明, IGF-1 通过增加胰岛素敏感性对心血管系统有间接影响^[9]。一项研究表明, 在健康受试者中, 低水平的循环 IGF-1 水平与冠心病 CAD 的高患病率之间存在联系^[9]。IGF-1 和 IGFBP-1 的低基线水平增加了老年男性和女性患致命性缺血性心脏病 (IHD) 的风险, 而与其他 IHD 和 CVD 风险因素无关。还有研究提出, IGF-1 与心力衰竭具有相关性。在过去的 30 年中, 生长激素轴在心血管内环境平衡中的重要性被广泛描述。慢性心力衰竭代表了慢性心血管损伤状态下 GH/IGF-1 通路之间相互作用的原型。大多数研究报告, 与健康对照组相比, 慢性心力衰竭 (CHF) 患者 IGF-1 血清值降低^[10]。特别是在晚期心力衰竭或恶病质患者中, 它们显著降低。此外, 血清低水平 IGF-1 也与较差的预后相关, 几个独立的研究可证实该观点^[11,12]。根据大多数研究, GH/IGF-1 状态受损的患

者会受到更严重的疾病、有限的功能和运动能力、神经激素肽的过度表达、更严重的左心室重塑和更差的结果 (死亡率和住院率) 的影响^[13]。因此, 及早补充 IGF-1 可能对治疗心血管疾病有积极作用。

4 IGF-1 与骨骼肌肉系统

人类骨骼肌具有高度的可塑性, 并处于不断重塑的状态。在过去的十年中, 有明确的证据表明骨骼肌的细胞成分是被称为“肌生成素”的蛋白质和多肽释放的重要部位, 这表明骨骼肌扮演着分泌器官的角色。肌肉分泌后, 这些因子具有许多生物学功能, 包括发挥复杂的自分泌、旁分泌和/或内分泌作用。肌生长抑制素、IGF-1、神经生长因子、S100 和鸢尾素都是在其作用机制中具有特殊特征的特定肌促因子。IGF-1 对肌肉中的蛋白质合成和能量利用具有强烈的刺激作用, 并在肌肉纤维的再生能力中起主导作用。在人类骨骼肌中, 编码 IGF-1 的基因能够通过不同转录位点的组合和选择性剪接构建多个异质性 mRNA 转录本。这些转录本编码 IGF-1 前体肽的不同亚型, 所有这些亚型都可以经过修饰后翻译为蛋白质, 参与调控骨骼肌肉的形成^[14]。IGF-1 还通过激活卫星细胞促进骨骼肌再生, 从而刺激增生^[15]。目前许多人认为 IGF-1、Akt 和靶信号通路哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 是肌肉收缩与纤维中蛋白质合成的关键环节。如果证实这是真的, 那么上述途径的改变可能导致肌肉减少症^[16]。近年来, 研究表明 IGF-1 信号通路可改变线粒体功能, 能够诱导多种有益作用, 因此 IGF-1 治疗能够发挥线粒体保护作用^[17], IGF-1 有望应用于治疗骨骼肌肉系统疾病。

5 IGF-1 与精神心理疾病

IGF-1 作为广泛存在于人体各组织器官的多肽, 可以影响突触的结构和功能, 调节脑细胞的葡萄糖代谢, 抑制神经元和神经胶质细胞的凋亡, 调节酶活性, 减少各种病理因素对中枢神经系统的损伤, 在神经组织的生长发育和重塑中发挥重要的保护作用, 参与并调节多种生理活动, 近年来, 有关 IGF-1 在精神疾病患者中的研究不断增多^[18]。目前, 有研究人员在阿尔茨海默病、强迫症、酒精依赖、饮食失调和其他心理疾病中均发现了 IGF-1 水平异常^[19]。动物实验表明, IGF-1 基因的敲除降低了小鼠对环境的适应能力, 任务完成度明显降低。随后的研究发现, 外源性 IGF-1 可以逆转这些异常行为和适应能力^[20]。根据上述研究, 研究者提出了 IGF-1 基因敲除小鼠可以作为抑郁症动物模型的假设, 认为 IGF-1 具有潜在的抗抑郁作用, 且最终结果证实, 长期服用 IGF 具有抗抑郁药样活性^[21]。还有一些来源于临床的研究表明心境障碍患者外周血 IGF-1 水平异常, 虽然结果并不一致, 但其总体认为外周血 IGF-1 水平高是双相障碍和重度抑郁症的相关因素, 然结论仍需进一步大样本研究证实^[22]。

6 IGF-1 与肿瘤

IGF-I 和 IGF-II 的作用相似,属于同一个 IGF 家族,但他们的分泌时间是不同的。一般来说,IGF-II 在胎儿时期表达是为了促进发育,而 IGF-I 在成人中发挥作用。两者都与细胞增殖和凋亡有关,过度表达可诱发癌症或由肿瘤产生。美国一项动物实验表明,健康犬与肿瘤犬之间 IGF-1 水平存在显著差异。例如,患有乳腺肿瘤的狗的血清 IGF-1 浓度高于健康狗,患有上皮性肿瘤的犬血清 IGF-1 浓度高于健康犬。尤其是在皮脂腺瘤、鳞癌和乳腺癌肿瘤中,其表达水平较高^[23]。有关临床数据中, Pidchenko NS 等人发现在 63% 的患者中,甲状腺癌患者的血清中 IGF-1 水平高于对照组。且 IGF-1 水平在没有淋巴结转移的患者中是有淋巴结转移的患者水平的 2.2 倍^[24]。口腔黏膜下纤维性变具有高度的恶变风险,并与口腔癌密切相关,研究表明,IGF-1 在口腔黏膜下纤维化症中高表达,卡普兰·迈尔曲线分析显示,口腔鳞状细胞癌高 IGF-1 表达水平的患者比低 IGF-1 表达的患者 5 年生存期较差^[25]。一项关于血清 IGF-1 和 IGFBP 水平与胃癌之间的关系的荟萃分析显示,胃癌患者 IGF-1 水平较正常对照组患者水平显著降低^[26]。但 IGF-1 具体如何影响上述疾病发生发展的,目前还有待进一步研究。

7 IGF-1 与视网膜病变

糖尿病视网膜病变 (DR) 是糖尿病 (DM) 的一种进行性微血管并发症,是严重视力障碍的主要原因。虽然发病率在下降,由于人口老龄化和糖尿病患者数量的增加,发病率正在上升。多年来人们对 DR 进行了大量的研究,但其分子机制仍不清楚^[27]。作为 DM 的主要并发症之一,DR 的特点是慢性高血糖导致视网膜微血管的进行性损害。IGF-1 是一种关键的生长和转录因子,与细胞增殖、存活和血管生成有关。许多研究表明,胰岛素和 IGF 在调节视网膜细胞生长和存活之间的平衡中发挥了相关作用^[28]。Xiuming Liu 等人通过对大鼠视网膜组织的研究发现,miR-142-5p 通过靶向 IGF1/p-IGF1R 信号通路和血管内皮生长因子 (VEGF) 的生成参与了 DR 的发展^[29]。Gang Xi 等人也通过一项在大鼠身上的研究发现抑制糖尿病雄性大鼠视网膜 IGF-I 信号异常可预防和逆转糖尿病视网膜病变^[30]。但目前 IGF-1 在糖尿病患者中与视网膜病变的相关性分析结果较少,具体相关性尚需大量临床数据证明。

IGF 是一种广谱促生长因子,IGF 的合成和分泌受血液中生长激素 (GH) 水平的控制,在循环中 IGF 对生长激素的分泌具有负反馈调节作用,形成 GH/IGF 轴。IGF 家族主要包括三种激素,研究最广泛的 IGF 是 IGF-1。人外周血中 80% 的 IGF-1 是由肝脏合成和分泌的,但 IGF-1 的表达分布在几乎所有的组织中。关于 IGF-1 与部分临床疾病相关性的探讨较多,但目前部分机制尚不明确,其与疾病确切的关系还需大量基础实验及临床数据的证实。

参考文献

- [1] 吴国柱,郭跃先,杨士杰.胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的临床应用进展[J].河北医药,2015(9):1398-1400.
- [2] Rotwein P. Diversification of the insulin-like growth factor 1 gene in mammals[J]. PLoS One, 2017,12(12):189642.
- [3] Weroha S J, Haluska P. The insulin-like growth factor system in cancer[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2012,41(2):335-350.
- [4] Shin M, Kang H S, Park J H, et al. Recent Insights into Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 2 Transcriptional Regulation[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2017,32(1):11-17.
- [5] Le Roith D, Bondy C, Yakar S, et al. The somatomedin hypothesis: 2001[J]. Endocr Rev, 2001,22(1):53-74.
- [6] Jaksic M, Martinovic M, Gligorovic-Barhanovic N, et al. Relationship between insulin-like growth factor-1, insulin resistance and metabolic profile with pre-obesity and obesity in children[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2021,34(3):301-309.
- [7] Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, et al. IGF-1 and cardiovascular disease[J]. Growth Horm IGF Res, 2019(45):6-16.
- [8] Burgos J I, Yeves A M, Barrena J P, et al. Nitric oxide and CaMKII: Critical steps in the cardiac contractile response To IGF-1 and swim training[J]. J Mol Cell Cardiol, 2017(112):16-26.
- [9] Sjogren K, Wallenius K, Liu J L, et al. Liver-derived IGF-I is of importance for normal carbohydrate and lipid metabolism[J]. Diabetes, 2001,50(7):1539-1545.
- [10] Laughlin G A, Barrett-Connor E, Criqui M H, et al. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004,89(1):114-120.
- [11] Piccioli L, Arcopinto M, Salzano A, et al. The impairment of the Growth Hormone/Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) axis in heart failure: A possible target for future therapy[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2018,88(3): 975.
- [12] Salzano A, Marra A M, Ferrara F, et al. Multiple hormone deficiency syndrome in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Int J Cardiol, 2016,225:1-3.
- [13] Arcopinto M, Isgaard J, Marra A M, et al. IGF-1 predicts survival in chronic heart failure. Insights from the T.O.S.C.A. (Trattamento Ormonale Nello Scompenso CArdiaco) registry[J]. Int J Cardiol, 2014,176(3):1006-1008.
- [14] Mancinelli R, Checcaglini F, Coscia F, et al. Biological Aspects of Selected Myokines in Skeletal Muscle: Focus on Aging[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021,22(16):8520.
- [15] Piccioli L, Arcopinto M, Salzano A, et al. The impairment of the Growth Hormone/Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) axis in heart failure: A possible target for future therapy[J]. Monaldi Arch

- Chest Dis, 2018,88(3):975.
- [16] Margolis L M, Rivas D A. Potential Role of MicroRNA in the Anabolic Capacity of Skeletal Muscle With Aging[J]. Exercise and Sport Sciences Reviews, 2018,46(2):86-91.
- [17] Forcina Laura, Miano Carmen, Scicchitano Bianca Maria, et al. Signals from the Niche: Insights into the Role of IGF-1 and IL-6 in Modulating Skeletal Muscle Fibrosis[J]. Cells, 2019,8(3).
- [18] Sádaba M C, Martín-Estal I, Puche J E, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) therapy: Mitochondrial dysfunction and diseases[J]. Biochim Biophys Acta, 2016,1862:1267-1278.
- [19] Chen Mengyi, Zhang Lei, Jiang Qi. Peripheral IGF-1 in bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Palliat Med, 2020,9:4044-4053.
- [20] Brambilla Francesca, Santonastaso Paolo, Caregaro Lorenza, et al. Growth hormone and insulin-like growth factor I secretions in eating disorders: Correlations with psychopathological aspects of the disorders[J]. Psychiatry Res, 2018,263:233-237.
- [21] Mitschelen M, Yan H, Farley J A, et al. Long-term deficiency of circulating and hippocampal insulin-like growth factor I induces depressive behavior in adult mice: a potential model of geriatric depression[J]. Neuroscience, 2011,185:50-60.
- [22] Mueller Paul L, Pritchett Carolyn E, Wiechman Tyler N, et al. Antidepressant-like effects of insulin and IGF-1 are mediated by IGF-1 receptors in the brain[J]. Brain Res Bull, 2018,143:27-35.
- [23] Song Doo-Won, Ro Woong-Bin, Sur Jung-Hyang, et al. Evaluation of circulating IGF-I and IGFBP-3 as biomarkers for tumors in dogs[J]. J Vet Sci, 2021(6).
- [24] Pidchenko Nataliia S, Krasnoselskyi Mykola V, Mitriaieva Nataliia A, et al. INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS IN THE SERUM OF PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CANCER[J]. Wiad Lek, 2021,74:1925-1930.
- [25] Chen Pei-Ni, Lin Chiao-Wen, Yang Shun-Fa, et al. Oral submucous fibrosis stimulates invasion and epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma by activating MMP-2 and IGF-IR[J]. J Cell Mol Med, 2021.
- [26] Liu Hongyu, Gu Huxia, Kutbi Emad H, et al. Association of IGF-1 and IGFBP-3 levels with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Pract, 2021:14764.
- [27] Hernández-Sánchez C, López-Carranza A, Alarcón C, et al. Autocrine/paracrine role of insulin-related growth factors in neurogenesis: local expression and effects on cell proliferation and differentiation in retina[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995,92:9834-9838.
- [28] Liu Xiaojun, Wang Bin, Sun Yongfa, et al. Astragalus root extract inhibits retinal cell apoptosis and repairs damaged retinal neovascularization in retinopathy of prematurity[J]. Cell Cycle, 2019,18:3147-3159.
- [29] Liu Xiuming, Li Jianchang, Li Xiaofeng. miR-142-5p regulates the progression of diabetic retinopathy by targeting IGF1[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2020,34:2058738420909041.
- [30] Xi Gang, Wai Christine, Clemmons David. Inhibition of Aberrant IGF-I Signaling in Diabetic Male Rat Retina Prevents and Reverses Changes of Diabetic Retinopathy[J]. J Diabetes Res, 2019:6456032.