

· 综述 ·

IGF-1 在代谢性疾病中的作用

杨雪 相萍萍 陈国芳 刘超

【摘要】 胰岛素样生长因子(IGF)-1 是一种重要的生长刺激因子,具有胰岛素样作用,可促进细胞生长、发育,参与机体多种生理、病理过程。IGF-1 参与矮小症、肥胖、2 型糖尿病、代谢性骨病等代谢性疾病的发生、发展。同时 IGF-1 的作用还包括促进儿童骨骼生长发育;促进脂肪分解;反映胰岛素抵抗的严重程度、改善胰岛素敏感性;增强骨密度、防止骨质疏松。

【关键词】 胰岛素样生长因子-1; 代谢性疾病; 糖尿病

Effects of IGF-1 in metabolic diseases Yang Xue, Xiang Pingping, Chen Guofang, Liu Chao. Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Insulin growth factor 1 (IGF-1) is an important growth stimulating factor, with insulin-like action, which can promote cell growth, development, participate in a variety of physiological and pathological processes. IGF-1 is involved in the development of metabolic diseases such as short stature, obesity, type 2 diabetes mellitus, metabolic bone disease and so on. At the same time, the effects of IGF-1 includes promoting the growth and development of children's porosis bone, promoting the decomposition of lipids, reflecting the severity of insulin resistance, improving insulin sensitivity, increasing bone density, and preventing osteoporosis.

【Key words】 Insulin growth factor-1; Metabolic diseases; Diabetes mellitus

胰岛素样生长因子(IGF)-1 是一种类胰岛素样生长因子,最初于 1976 年由 Rinderknecht 从人血清中提取得到。血 IGF-1 由肝脏产生,具有促进生长和发育、降糖、降脂等作用,由垂体生长激素的信号刺激产生,通过自分泌和旁分泌的方式作用于靶细胞而发挥功能。随着人民生活水平的提高,肥胖、2 型糖尿病等代谢性疾病的患病人数逐渐增加,代谢性疾病已成为全球关注的公众健康问题。已证实 IGF-1 与代谢性疾病关系密切,IGF-1 生物制品的出现,为其在代谢性疾病诊断及治疗中的应用开辟了广阔的天地。

1 IGF-1 概述

1.1 IGF-1 的结构 IGF-1 是 IGF 家族中的一员,是由 79 个氨基酸组成的单链碱性多肽^[1]。IGF 家族包括 3 类蛋白多肽,包括胰岛素、IGF-1 和 IGF-2,

后两者的结构与胰岛素有一定的相似性,这些因子通过与特定的细胞表面受体结合或激活多种细胞内信号级联反应来调节细胞功能^[2]。IGF-1 主要存在于血液中,其生物学作用受 IGF 结合蛋白(IGFBP)及 IGF-1 受体的调节。几乎机体所有细胞的细胞膜上都有 IGF-1 受体,IGF-1 与其受体结合后,引起 IGF-1 受体磷酸化和细胞内基质如 PP185 酪氨酸磷酸化,从而引起胞内的一系列磷酸化反应和相应的生物学效应。

1.2 IGF-1 的生理作用 (1)降血糖:IGF-1 有类胰岛素样作用,能与胰岛素受体结合,增强对葡萄糖和氨基酸的吸收,促进糖原合成和乳酸分泌,提高人体肝脏和肌肉对胰岛素的敏感性^[3]。(2)降脂:IGF-1 促进脂肪与蛋白质合成,对脂肪组织的增殖、分化有重要作用^[4]。(3)促生长:IGF-1 是人体内非常重要的细胞有丝分裂促进剂,可以促进软骨细胞分裂、增殖和软骨基质的合成,改善软骨的愈合^[5]。

2 IGF-1 与代谢性疾病

2.1 IGF-1 与矮小症 临床上,矮小症是因生长激素分泌不足而致的身体发育迟缓,常见原因是生长

激素缺乏和特发性矮小、甲状腺功能减退、营养不良等。生长激素可促进生长、细胞分裂和再生,其作用直接通过生长激素介导,间接通过 IGF-1 受体介导^[6]。高兰英等^[7]研究发现,IGF-1 能够反映特发性矮小患儿生长激素-IGF 轴是否存在异常,提示 IGF-1 可用于儿童特发性矮小病因鉴别。朱丽虹等^[8]通过临床试验证实,生长激素缺乏的患儿体内 IGF-1 浓度在很大程度上与生长激素浓度呈正相关,由此 IGF-1 可作为临床诊断生长激素缺乏型矮小症的重要指标。有文献报道,对小于胎龄儿儿童给予生长激素治疗 12 个月后,分别检测治疗前和治疗后的身高、生长速度、骨龄、IGF-1 和 IGFBP-3 的水平,发现治疗前血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平与生长激素治疗后的增长率呈负相关,因此生长激素治疗可以有效改善小于胎龄儿儿童的身高,血清 IGF-1 和 IGFBP-3 可作为指标来评估生长激素治疗的临床效果。研究发现,IGF-1 水平降低与生长激素缺乏程度密切相关,IGF-1 可作为临床上诊断生长激素缺乏型矮小症患儿的重要检测指标,结合生长激素激发试验则对生长激素缺乏症的诊断更具科学性。有文献报道,临床上注射 IGF-1 用于治疗生长激素不敏感和生长激素受体突变的儿童效果显著^[6]。

2.2 IGF-1 与肥胖 肥胖是一种多因素引起的以体内脂肪细胞的体积和数量增加为主要表现的慢性代谢性疾病。外周胰岛素抵抗、高胰岛素血症、生长激素缺乏是肥胖的内分泌学特征。动物实验表明,AMP 活化蛋白激酶-TBC 结构域家族成员 1 (TBC1D1)连接中断导致小鼠体内 IGF-1 分泌量增加,IGF-1 的高分泌通过激活脂肪组织中的蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路导致脂肪生成基因的表达增加,从而引起小鼠肥胖、糖尿病和肝脂肪变性^[9]。肥胖也是肾功能衰竭的主要原因之一,有研究者选取了 80 例肾活检后的病态肥胖患者作为受试者,测定肾功能正常和具有不同类型早期肥胖相关的肾小球损伤的病态肥胖患者的血清 IGF-1 浓度,结果表明,低水平的 IGF-1 与没有明显临床肾脏表现的病态肥胖患者的肾脏病变有关,由此推断 IGF-1 可作为病态肥胖患者肾损伤的辅助诊断指标^[10]。有研究发现,IGF-1 能够调节脂肪细胞的体外分化和脂质储存能力,故推测在脂肪组织局部产生的 IGF-1 对肥胖的发生也起关键作用^[11]。也有学者发现,肥胖患者血清 IGFBP-3 升高,IGF-1 降低,因此 IGF-1、IGFBP-3 可作为诊断肥胖的参考指标^[12]。

2.3 IGF-1 与 2 型糖尿病 已证实 IGF-1 与胰岛素抵抗密切相关^[13]。2 型糖尿病患者的胰岛素敏感

性下降,机体将代偿分泌更多的胰岛素,导致胰岛素进一步升高,形成恶性循环,IGF-1 能增加肝脏和肌肉对胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗状态^[14]。最新研究发现,在为糖尿病小鼠提供短暂的禁止模拟饮食中,与应激、衰老有关的 IGF-1、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白与蛋白激酶 A 的基因表达水平下降,能令细胞重新编程,而且在重新喂养小鼠时,发现胚胎样细胞开始产生胰岛 β 细胞,刺激胰岛素产生,逆转胰岛素抵抗^[15]。有学者选取了 68 例 2 型糖尿病患者和 61 名健康受试者,分别检测胰岛素、游离 IGF-1 和 IGFBP-1 水平、稳态模型评估-胰岛 β 细胞功能指数和稳态模型评估-胰岛素敏感性指数,结果发现,2 型糖尿病患者体内 IGF-1 和 IGFBP-1 水平与空腹胰岛素水平呈负相关,IGF-1 与胰岛素分泌能力呈正相关,IGFBP-1 与胰岛素分泌能力和胰岛素敏感性正相关,提高患者体内 IGF-1 水平,有利于促进胰岛素分泌,提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗。

2.4 IGF-1 与代谢性骨病 骨质疏松患者骨脆性增加,骨折的危险性明显增强,这与骨吸收与骨形成的动态失衡有关^[16-17]。IGF-1 在成熟的骨组织中含量较多^[18]。有报道指出,IGF-1 能使骨细胞出现明显的增殖,同时能促进 I 型骨胶原的生成^[19]。张楠等^[20]选取了 68 例老年骨质疏松患者和 38 名正常受试者为研究对象,发现瘦素、IGF-1 和 IGFBP-3 与骨脆性、骨强度密切相关,由此认为,上述指标可以作为诊断老年男性骨质疏松的参考指标。研究发现,女性骨质疏松患者血清 IGFBP-1、体重指数和 IGF-1 与低骨矿物质密度和骨质疏松性骨折具有正线性关系^[21]。国外文献报道,55 岁以下健康成年男性和绝经前妇女体内 IGF-1 水平与骨形成标志物和骨吸收标志物呈正相关^[22]。近来研究表明,血管紧张素 II、瘦素、脂联素、胰岛素和 IGF-1 可通过激活成骨细胞谱系上各自相应的受体调节骨转换,故而,此类激素可用于排查患者是否患有骨质疏松^[23]。此外,有学者选取了 86 例 1 型糖尿病儿童/青少年和 90 名血糖正常儿童,通过实时 PCR 测定外周血单核细胞中的 IGF-1、IGF-1 受体和转化生长因子(TGF) β 1 表达水平,结果发现,1 型糖尿病患儿体内 IGF-1、IGF-1 受体和 TGF β 1 的水平降低,并有低骨矿物质密度,骨脆性增加等表现,说明 1 型糖尿病患者体内 IGF-1、IGF-1 受体和 TGF β 1 表达水平与骨密度密切相关^[24]。赵诸慧等^[25]选取 30 例生长激素缺乏症儿童作为研究对象,给予皮下注射一定剂量的重组人生长激素,印证了 IGF-1、IGFBP-3

水平与骨密度密切相关。亦有动物实验表明,体内局部注射 IGF-1 可明显促进家兔骨质疏松性骨折的愈合,且注射剂量越大,愈合速度越快^[26]。

综上所述,IGF-1 作为一种细胞因子,可用于鉴别矮小症的病因,尤其对于生长激素缺乏和生长激素受体突变的患儿,治疗效果良好;也可以作为肥胖患者的辅助诊断指标,同时可促进脂肪分化,降低血脂水平;对 2 型糖尿病胰岛素抵抗治疗效果佳;可作为诊断代谢性骨病的参考指标,用于临床治疗效果良好。然而,目前 IGF-1 对各组织系统的作用多数以动物实验和体外研究为主,在细胞层面的研究有待进一步提升。且在 IGF-1 发挥作用的具体机制方面研究尚不够深入,需要进一步研究,以期将其应用于临床发挥更大的作用。

参 考 文 献

- [1] Cabail MZ, Li S, Lemmon E, et al. The insulin and IGF1 receptor kinase domains are functional dimers in the activated state[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6406. DOI: 10.1038/ncomms7406.
- [2] Rupp C, Scherzer M, Rudisch A, et al. IGFBP7, a novel tumor stroma marker, with growth-promoting effects in colon cancer through a paracrine tumor-stroma interaction [J]. Oncogene, 2015, 34(7): 815-825. DOI: 10.1038/nc. 2014. 18.
- [3] Chen HS, Wu TE, Hsiao LC, et al. Interaction between glycaemic control and serum insulin-like growth factor 1 on the risk of retinopathy in type 2 diabetes[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(4): 447-454. DOI: 10.1111/j. 1365-2362. 2011. 02616. x.
- [4] Chang HR, Kim HJ, Xu X, et al. Macrophage and adipocyte IGF1 maintain adipose tissue homeostasis during metabolic stresses[J]. Obesity (Silver Spring), 2016, 24(1): 172-183. DOI: 10.1002/oby. 21354.
- [5] Zhou Q, Li B, Zhao J, et al. IGF-I induces adipose derived mesenchymal cell chondrogenic differentiation *in vitro* and enhances chondrogenesis *in vivo* [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2016, 52(3): 356-364. DOI: 10.1007/s11626-015-9969-9.
- [6] Donzeau A, Bouhours-Nouet N, Fauchard M, et al. Birth weight is associated with the IGF-1 response to GH in children: programming of the anabolic action of GH [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8): 2972-2978. DOI: 10.1210/jc. 2015-1603.
- [7] 高兰英, 于宝生, 王安茹, 等. 血清胰岛素样生长因子-1 生成试验在矮小症儿童诊断中的价值初探[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(12): 13-15. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-108X. 2012. 12. 005.
- [8] 朱丽虹, 李国兴, 邹萍. 胰岛素样生长因子-1 与生长激素缺乏型矮身材的相关性分析[J]. 中外医学, 2016, 14(14): 57-58. DOI: 10.14033/j. cnki. cfm. 2016. 14. 028.
- [9] Chen L, Chen Q, Xie B, et al. Disruption of the AMPK-TBC1D1 nexus increases lipogenic gene expression and causes obesity in mice via promoting IGF1 secretion[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(26): 7219-7224. DOI: 10.1073/pnas. 1600581113.
- [10] Bancu I, Navarro Diaz M, Serra A, et al. Low insulin-like growth factor-1 level in obesity nephropathy: a new risk factor[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154451. DOI: 10.1371/journal. pone. 0154451.
- [11] Chang HR, Kim HJ, Xu X, et al. Macrophage and adipocyte IGF1 maintain adipose tissue homeostasis during metabolic stresses[J]. Obesity (Silver Spring), 2016, 24(1): 172-183. DOI: 10.1002/oby. 21354.
- [12] Street ME, Smerieri A, Montanini L, et al. Interactions among pro-inflammatory cytokines, IGF system and thyroid function in pre-pubertal obese subjects[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2013, 27(1): 259-266.
- [13] Cubbon RM, Kearney MT, Wheatcroft SB. Endothelial IGF-1 receptor signalling in diabetes and insulin resistance[J]. Trends Endocrinol Metab, 2016, 27(2): 96-104. DOI: 10.1016/j. tem. 2015. 11. 009.
- [14] Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, et al. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2015, 64(3): 673-686. DOI: 10.2337/db14-0694.
- [15] Cheng CW, Villani V, Buono R, et al. Fasting-mimicking diet promotes Ngn3-driven β -cell regeneration to reverse diabetes[J]. Cell, 2017, 168(5): 775-788. e12. DOI: 10.1016/j. cell. 2017. 01. 040.
- [16] Sharma S, Tandon VR, Mahajan S, et al. Obesity: friend or foe for osteoporosis[J]. J Midlife Health, 2014, 5(1): 6-9. DOI: 10.4103/0976-7800. 127782.
- [17] Mohiti-Ardekani J, Soleymani-Salehabadi H, Owlia MB, et al. Relationships between serum adipocyte hormones (adiponectin, leptin, resistin), bone mineral density and bone metabolic markers in osteoporosis patients[J]. J Bone Miner Metab, 2014, 32(4): 400-404. DOI: 10.1007/s00774-013-0511-4.
- [18] Li F, Xing WH, Yang XJ, et al. Influence of polymorphisms in insulin-like growth factor-1 on the risk of osteoporosis in a Chinese postmenopausal female population [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5): 5727-5732.
- [19] 刘润萍, 孙丽莎, 陈秋. 胰岛素样生长因子 1 与糖尿病合并骨质疏松的关系研究进展[J]. 中国全科医学, 2013, 16(3): 237-239. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-9572. 2013. 01. 076.
- [20] 张楠, 周永焱, 刘金煜. 老年男性骨质疏松患者血清瘦素、胰岛素样生长因子-1 和胰岛素样生长因子结合蛋白-3 表达的临意义[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(9): 2142-2144. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2016. 09. 042.
- [21] Lundin H, Säaf M, Strender LE, et al. High serum insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP-1) is associated with high fracture risk independent of insulin-like growth factor 1 (IGF-I) [J]. Calcif Tissue Int, 2016, 99(4): 333-339. DOI: 10.1007/s00223-016-0152-4.
- [22] Niemann I, Hannemann A, Nauck M, et al. The association between insulin-like growth factor I and bone turnover markers in the general adult population [J]. Bone, 2013, 56(1): 184-190. DOI: 10.1016/j. bone. 2013. 06. 013.
- [23] Poudyal H, Brown L. Osteoporosis and its association with non-gonadal hormones involved in hypertension, adiposity and hyperglycaemia[J]. Curr Drug Targets, 2013, 14(14): 1694-1706.
- [24] de Souza KS, Ururahy MA, da Costa Oliveira YM, et al. Low bone mineral density in patients with type 1 diabetes: association with reduced expression of IGF1, IGF1R and TGF B 1 in peripheral blood mononuclear cells[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(6): 589-595. DOI: 10.1002/dmrr. 2772.
- [25] 赵诸慧, 奚立, 程若倩. IGF-1 对骨代谢的影响及其相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(22): 2246-2249. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-4695. 2016. 22. 024.
- [26] 肖飞, 陈聚伍, 王福建, 等. 胰岛素样生长因子 1 在家兔骨折愈合过程中的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(9): 1936-1938. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1001-9030. 2013. 09. 055.

(收稿日期: 2017-03-07)