

IGFBP-3 的功能及其对凋亡相关信号通路的作用

孔海波 扈玉华 徐东刚

胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs)是与 I 型胰岛素样生长因子(IGF-I)高特异性结合的一个蛋白大家族。目前已发现 6 种 IGFBPs(IGFBP1~6),其中 IGFBP-3 在血清中含量最为丰富,体内约 90% 以上的 IGF-I 与 IGFBP-3 结合以复合物形式存在。IGFBP-3 是一种多功能蛋白,在血液循环、细胞外环境和细胞内发挥着多种不同的作用。它作为血液中主要的 IGF-I 结合蛋白,不但承担着 IGF-I 转运任务,而且可以通过延长 IGF-I 半衰期、限制 IGF-I 与其受体(IGF-IR)的结合来调控 IGF-I 的生物活性。越来越多的研究表明 IGFBP-3 除了依赖于 IGF-I 的作用外,还可以通过与其他蛋白或重要的细胞信号通路相互作用来调控细胞分裂和细胞凋亡。因此,IGFBP-3 可以通过两种主要机制即 IGF-I 依赖和 IGF-I 非依赖方式发挥作用,其中以非依赖 IGF-I 方式在肿瘤的发生、发展、浸润、转移及复发中发挥着重要的作用,但作用机制尚不清楚。因此,深入研究 IGFBP-3 的自身独特功能将为恶性肿瘤的治疗提供新思路。本文就目前 IGFBP-3 的功能及其在恶性肿瘤细胞中对凋亡相关信号通路作用的研究进行综述。

一、IGFBP-3 的结构

IGFBP-3 基因定位于 7p12~14,紧邻 IGFBP-1 基因,mRNA 长 2.4kb,多肽链由 264 个氨基酸(含 18 个 cys)组成,包含几乎大小相等的 3 个结构域即保守的 N 端、C 端及中央可变区。IGFBP-3 的一级结构含有 3 个 N 型糖基化位点和肝素结合位点,在 Ser 位点上可以发生磷酸化,其氨基酸序列中还存在核定位序列(NLS)。在血液循环中 IGFBP-3 以不同的糖基化分子形式存在,其相对分子质量在 40~44kDa 之

间,成熟非糖基化的人 IGFBP-3 的相对分子质量约 29kDa。

1. N 端保守结构域:成熟 IGFBP-3 多肽,在信号肽之后蛋白的 N 端包括 87 个氨基酸残基。IGFBP-3 与 IGFBPs 超家族的其他成员共同分享同一个 N 端半胱氨酸富集区域即 GCGCCXXC 基序。IGFBP-3 共有 18 个半胱氨酸残基,其中 12 个位于此区域,拥有 6 个二硫键,重要的是此结构域还包含了 IGF 的结合位点。虽然在 N 端结构域没有发现其他主要的功能基序,但是人们注意到了 IGFBP-3 的氨基酸残基蛋白水解碎片是引起非依赖 IGF-I 方式抑制细胞有丝分裂的原因,提示在这个区域可能含有其他活跃的亚基,但仍需要去证实。

2. 中央可变区:该段结构域位于 N 端结构域和 C 端结构域之间,拥有 95 个氨基酸,与其他 IGFBPs 有不到 15% 的相似序列。但重要的是 IGFBPs 翻译后修饰(糖基化和磷酸化)在该可变区,而不是 N 端或 C 端结构域。糖基化能影响细胞之间的反应;磷酸化能影响与 IGF 的结合能力和对蛋白酶的易感性;蛋白水解能影响 IGF/IGF-IR 依赖和 IGF/IGF-IR 非依赖作用。其中潜在的 3 个糖基化位点分别是 Asn89、Asn109、Asn172,前两个位点糖基化后分别运载 4kDa 和 4.5kDa 大小的糖类,而第 3 个位点糖基化后运载的糖类具有不确定性,为蛋白双联体的形成提供了依据。Baricevic^[1]等研究发现 IGFBP-3 的糖基化与乳腺癌的演化发展有关,能增加乳腺癌的恶性度^[1]。说明糖基化这一生物学行为在肿瘤的发生演变过程中占有重要的地位。

3. C 端保守结构域:剩余 6 个半胱氨酸出现在该结构域内,并且该结构域也是 IGF 结合的重要区域。这样 IGFBP-3 在空间结构上形成一个“U”形,在“U”形口处与 IGF 结合,调控 IGF 的生物活性。已经证实位于残基 215~232 中的 18 个碱基序列是肝素结合活化位点,也是葡糖氨基聚糖类物质以及细胞表面蛋白聚糖类物质结合后发挥生物学功能的位点。同时该区域还可以作为 IGFBP-3/IGF-I 复合物的

基金资助:国家自然科学基金资助项目(30873030)

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第二医院神经外科(孔海波、扈玉华);100850 北京,军事医学科学院基础医学研究所基因工程研究室(徐东刚)

通讯作者:徐东刚,电子信箱:xudg@nic.bmi.ac.cn;扈玉华,电子信箱:huyuhua2000@163.com

结合位点与纤维蛋白原、纤维素、纤维蛋白溶酶原结合形成三元复合物,且 Lys228 - Arg232 碱基序列也是与酸敏感亚基 (ALS) 相互作用的区域。虽然体外研究不能表明 IGFBP - 3 的非依赖 IGF - I 生物学效应对铁有潜在的作用,然而当 IGFBP - 3 分子内的金属结合表位暴露时,IGFBP - 3 与结合素 αv 和 β_1 、小窝蛋白 - 1 及转铁蛋白受体的结合能力呈现出一个依赖铁剂量变化的效应,且与转铁蛋白结合该结构域,同时包含小窝蛋白的共有序列。最近研究发现在氨基酸 217 和 228 位点之间有一个出核转运序列 (NES),NES 突变可以阻止 IGFBP - 3 在细胞核和细胞质之间的穿梭,进而妨碍它诱导凋亡 (图 1)。

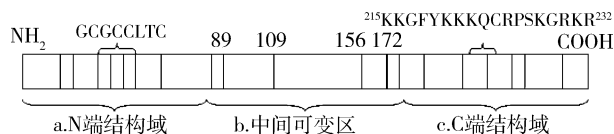


图 1 IGFBP - 3 结构示意图

此外,存在于上述结构域的一些氨基酸片段可以和其他凋亡刺激物发挥协同作用促进细胞的凋亡,如中央可变区 105 ~ 119 位点之间的 15 个氨基酸片段可以增强紫外线诱导的细胞死亡;C 端金属结合域 215 ~ 236 位点之间的核定位信号序列在血清饥饿疗法和紫杉醇治疗的细胞中可以诱导凋亡;N 端 1 ~ 97 位点的 IGFBP - 3 片段能以非依赖 IGF - I 的方式诱导人前列腺癌细胞的凋亡。虽然 IGFBP - 3 蛋白的结构及相应的细胞功能和调节机制还没有完全确定,但已明确的结构所发挥的 IGF - I 依赖和 IGF - I 非依赖功能是存在的,并且调控细胞的生长、发育和凋亡。

二、IGFBP - 3 的生物学作用

IGFs 系统包括生长激素 (GH)、I / II 型胰岛素样生长因子 (IGF - I / - II)、I / II 型胰岛素样因子受体、胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBPs)、IGFBP 蛋白水解酶。以内分泌的形式对机体生长发育中起关键性的作用,并且以旁分泌或自分泌的方式调控正常细胞和恶性细胞的增殖与分化,其生物学功能是由细胞表面的胰岛素样生长因子受体介导产生的。游离的 IGF - I 通过激活细胞表面 IGF - I Rs 作用于碳水化合物、脂类、蛋白质的代谢,参与肿瘤的发生、促有丝分裂、转移、复发和抗凋亡作用。IGFBP - 3 通过调节 IGFs 与其自身受体的结合,调控 IGFs 的生物活性。IGFBP - 3 还可以通过细胞膜上 IGFBP - 3 特异性受体发挥阻断细胞增殖、促进细胞

凋亡的功能,亦可通过与其他蛋白相互作用发挥独立作用即以非依赖 IGF - I 的方式在多种细胞中发挥生物学作用。

1. IGFBP - 3 对 IGFs 功能的调节:IGFBP - 3 属于与 IGFs 高亲和力的 IGFBPs 蛋白家族的一员,它同 IGFs 的血清水平随年龄的增长变化非常相似:出生时水平较低,进入儿童期逐渐增加,到青春期是达到高峰,然后逐渐减少。IGFBP - 3 主要是在血液循环中作为 IGFs 的载体蛋白发挥作用,以三元复合物的形式存在即 IGFBP - 3、ALS 和 IGFs。它可以防止 IGFs 降解和清除,延长 IGFs 的半衰期,运送 IGFs 到目的组织和细胞,在细胞外环境中隔离 IGFs,阻止与其受体结合,抑制 IGF - I 的生物活性。当 IGFBP - 3 被 IGFBPs 蛋白水解酶水解后可产生与 IGF - I 低亲和的片段,增加 IGF - I 与 IGF - I R 相互作用的概率,从而增强 IGF - I 的活性。与 IGF - I R 结合后,通过胰岛素受体底物 1 - 4 (IRS1 - IRS4)、Src 同源物以及胶原质引发细胞内分子信号的级联反应,进而调控下游的分子信号通路如丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI₃K)/AKT 通路 (RAS/Raf/Erk 和 PI₃K/AKT),影响细胞分裂、增殖和凋亡。因此 IGFBP - 3 对 IGF - I 的活性起着抑制或增强的作用 (图 2)。

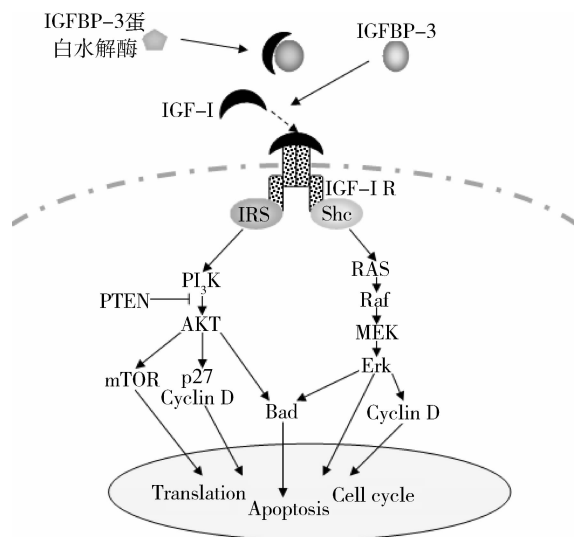


图 2 IGFBP - 3 对 IGF - I 功能的调控作用示意图

2. IGFBP - 3 非依赖 IGF - I 的生物学功能:已证实多种组织可分泌 IGFBP - 3,并且以自分泌和旁分泌的方式调控细胞的生长和凋亡。越来越多的证据表明 IGFBP - 3 能直接以非依赖 IGF - I 的方式影响细胞的生长。IGFBP - 3 作为主要细胞生长抑制因

子参与维甲酸、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、野生型 p53、维生素 D、抗雌激素类物质和转录生长因子 β (TGF- β) 的抗增殖效应过程中,发挥相应的调控作用。其基因可通过其他生长抑制(或凋亡诱导)剂如 TGF- β_1 、维甲酸、TNF- α 和肿瘤抑制基因 p53 等诱导表达。研究发现 IGFBP-3 与细胞凋亡的诱导有关,一些数据证明 IGFBP-3 不是直接引发凋亡的发生,而是与其他凋亡调节剂相互作用影响细胞的死亡水平^[2]。最近有报道称 IGFBP-3 在不同的细胞系统具有不同的功能即促进细胞增殖或促进细胞凋亡,这可能与 IGFBP-3 所处的不同细胞微环境有关。Santosh V 等用统计学方法证实 IGFBP-3 是一个新颖的预示胶质母细胞瘤的生物学标记,它的 mRNA 和蛋白水平的表达与肿瘤的发生机制有密切的关系^[3]。还发现 IGFBP-3 在同样的细胞内可以作为刺激因子和抑制因子发挥两种作用^[4]。因此 IGFBP-3 扮演着一个多功能蛋白的角色。下面是对 IGFBP-3 影响的相关信号通路的探讨。(1) 对 NF- κ B 信号通路的影响:哺乳动物 NF- κ B 家族有 5 个成员: p65 (RelA)、RelB、c-Rel、p50/p105 (NF- κ B1)、p52/p100 (NF- κ B2)。在失活状态下,这些蛋白以同源或异源二聚体的形式与蛋白抑制剂家族中的 I κ B α 结合存在于细胞质中。I κ B 激酶 (IKK) 复合物由 3 个蛋白组成即 IKK α 、IKK β 和调节蛋白 NEMO (或 IKK γ)。IKK 复合物被激活后使 I κ B α 磷酸化,并进一步被泛素蛋白酶水解,使 NF- κ B 游离进入核内,激活靶基因发挥生物学功能,主要是参与免疫应答、机体损伤反应和发挥抗凋亡、促生长的作用。NF- κ B 在调节细胞凋亡方面扮演着关键的角色,它能激活许多抗凋亡基因的表达例如 TRAF 和 IAP 蛋白、c-FLIP 和 Bcl-xL。Williams AC 等用人结肠腺癌衍生细胞株 S/RG/C2 细胞研究发现 IGFBP-3 能抑制 NF- κ B 的活性应答肿瘤坏死因子相关诱导配体 (TRAIL) 诱导的凋亡并且通过抑制 NF- κ B 的存活通路增加 TRAIL 诱导细胞死亡的敏感性^[2]。另一方面 H-Zadeh AM 等报道在人结肠癌细胞中 IGFBP-3 抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 的活性^[5]。但是就 IGFBPs 和 NF- κ B 信号级联反应之间存在的潜在相互作用,Butt AJ 等认为是 IGFBP-5 通过阻断 TNF- α 诱导的 RelA 核转移,激活 MDA-MB-231 乳腺癌细胞来抑制 TNF- α 的效应,而不是 IGFBP-3^[6]。然而通过 IGFBP-3 成功抑制 NF- κ B 信号级联反应的根本机制仍需要进一步阐释。(2) 对

MAPKs 信号通路的影响:丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 包括细胞外相关信号激酶 (ERK1/2)、Jun-氨基端激酶 (JNK)、p38MAPK。MAPKs 是丝氨酸/苏氨酸激酶家族,通过生长因子、损伤、激素、淋巴因子、胞外基质元件和肿瘤促进因子引发信号通路激活。蛋白激酶磷酸化经转录因子的活化和转录后机制参与基因表达的调控。MAPKs 的活化是通过三级级联反应调节的:MAPK/ERK 激酶 1/2 (MEK1/2) 激活 ERK1/2、MAPK 激酶的激酶 3/6 (MKK3/6) 激活 p38 和 MKK4/7 (JNK1/2) 激活 JNK。下面主要介绍 IGFBP-3 对 p38MAPK 和 Erk 信号通路的影响作用。①研究发现 IGFBP-3 以非依赖 IGF-I 方式对细胞凋亡的影响与 TGF- β RI、TGF- β RII、TGF- β RV/LRP-1 (磷脂蛋白相关受体蛋白-1) 有关。Peters I 等用 TGF- β 1 转基因和 CD2AP-敲低 (CD2AP-/-) 的小鼠研究发现在肾小球足细胞和尿中发现大量 IGFBP-3 表达,并且证明 IGFBP-3 能增加 TGF- β 1 诱导的 p38MAPK 磷酸化的水平和减少抗凋亡 AKT 的磷酸化,影响 p38MAPK 的激活促进细胞的凋亡^[7]。Martin JL 等证明 IGFBP-3 在 MCF-10A 人乳腺上皮细胞中通过增强表皮生长因子受体 (EGFR) 磷酸化以及激活 p44/42 和 p38MAPK 信号通路刺激细胞生长^[8],而在胰岛素分泌细胞株中 IGFBP-3 却可以抑制 p38MAPK 的磷酸化。Brian J 等在 MAC-T 细胞株中发现 TNF- α 同时激活 p38 和 JNK1/2,但仅有 p38 参与了 IGFBP-3 的诱导反应,促进细胞的死亡^[4]。说明 IGFBP-3 有可能直接作用于 p38MAPK 的活化参与信号途径的激活;②ERK 通路的活化和抑制在细胞凋亡中发挥着重要的作用,主要是影响细胞周期、转录因子的活性和细胞凋亡程序,调控细胞的存活或死亡。O'Han MK 等用单层伤口愈合含量测定法发现 IGFBP-3 的下调能抑制细胞外信号调节激酶 (ERK) 的活化和细胞的迁移率^[9]。IGFBP-3 依赖的信号传导蛋白和转录激活物 1 (STAT-1) 信号通路和 TGF- β 依赖的 ERK 通路之间相互影响调节间质骨祖细胞的增殖,TGF- β 对抗 IGFBP-3 的效应和 STAT-1 磷酸化激活的 ERK 通路^[10],然而它们之间的具体作用机制还不清楚。McIntosh J 等在 T47D、Hs578T 和 MCF-10A 乳腺癌细胞株中发现 IGFBP-3 调控 EGF 诱导的磷酸化 p44/42 MAPK (Erk1/2),是通过改变衔接蛋白 p14 和框架蛋白 MP1 (MEK1 的配体) 的相互反应实现的^[11]。以上研究表明在不同的细胞系里 IGF-BP-

3 和 ERK 通路之间有相互影响作用,IGFBP-3 以非依赖 IGF-I 的方式经 ERK 通路调控肿瘤细胞凋亡的作用机制将成为今后研究的重点。(3) 对 PI_3K/AKT 信号通路的影响: PI_3K/AKT 是普遍存在的、在进化上具有保守性的信号通路,能参与调节多种细胞功能,包括增殖、分化、转移、凋亡和新陈代谢。磷脂酰肌醇 3 激酶(PI_3K)是和多种生长因子依赖受体偶联的酪氨酸激酶,如表皮生长因子受体、胰岛素样生长因子受体、血小板源性生长受体和胰岛素受体。AKT 是丝氨酸/苏氨酸激酶,有 3 个亚型即 AKT1、AKT2、AKT3,在结构上很接近:有 80% 的氨基酸是同源的。AKT 的活化是一个连续的过程,包括 Thr450 的组成性磷酸化作用,然后经生长因子诱导转移至细胞膜进行 Thr308 和 Ser473 的磷酸化。Thr308 的磷酸化作用是 AKT 活化的基础,Ser473 的磷酸化可以使 AKT 的活化放大到最大水平。很多生长因子如磷酸肌醇 3 激酶、表皮生长因子(EGF)和血小板源性生长因子(PDGF)都可以激活 AKT,调节细胞的生长和凋亡^[11]。IGFBP-3 本身有潜在的激活 TGF- β R 和诱导 Smad2/3、AKT、p38MAPK 磷酸化的作用。关于 IGFBP-3 增强的促凋亡反应,人们在上皮细胞研究中证明:在 VEGF 刺激后,IGFBP-3 存在的情况下可以减少 AKT 磷酸化^[7]。Koyama S 等用石榴萃取物(POMx)和 IGFBP-3 共同处理前列腺癌细胞可以减少 AKT 的激活,抑制生长促进凋亡^[12]。此外 IGF-I R 及其下游的信号通路 AKT 和 ERK 是通过 IGFBP-3 被磷酸化的,抑制 IGF-I R 磷酸化的酪氨酸磷酸化抑制剂 AG1024 能对抗 IGFBP-3 的抗凋亡效应^[13]。Alami N 等在体外用 M-3LL 和 LoVo 细胞株研究,认为 rhIGFBP-3 对肿瘤的生长抑制作用与 AKT 的磷酸化减少有关^[14]。Dar AA 等发现在黑色素瘤细胞中 IGFBP-3 过表达能促进 caspase3 的分泌和减少磷酸化 AKT 的表达,进而诱导凋亡、抑制细胞增殖^[15]。而 IGFBP-3 蛋白的表达也受 PI_3K/AKT 和 MAPK/ERK1/2 通路的反馈调节。因此,可以明确:IGFBP-3 在肿瘤细胞的 PI_3K/AKT 和 MAPK/ERK1/2 信号通路中发挥着关键性的作用,但具体作用机制还需要深入研究。此外,还发现 IGFBP-3 通过 IGF-I 非依赖机制即 STAT-1 和 mTOR 依赖机制增加 IFN- γ 的抗增殖、促凋亡作用。在 M12 细胞中 IGFBP-3 可以增强 STAT-1 的活性,激活 mTOR/p70S6K 通路即经典的存活信号通路,但研究发现 IGFBP-3 单独作用于 mTOR 通路却对细胞的

增殖或死亡没有明显的影响^[16]。IGFBP-3 通过 IGF-I 非依赖机制影响细胞内多种信号通路传导,体现了 IGFBP-3 蛋白作为一个细胞存活和凋亡的调控因子的多功能性。

3. IGFBP-3 与其他相互作用的蛋白和信号分子:IGFBP-3 作为一个具有多功能的高亲和力蛋白,在不同的细胞微环境中可以与不同的蛋白和信号分子相互作用,发挥其自身的功能。如在脂肪细胞中 IGFBP-3 可能直接结合到过氧化物增殖子活化受体 γ (PPAR γ)上,抑制其与核类视色素 X 受体(RXR α)的反应,从而影响 RXR α 的转录活性。RXR α 是 IGFBP-3 的连接配偶体,RXR α 属于核受体超家族。由大量的配体调节转录因子组成。此外 RXRs 与许多核受体亚科 1 成员形成异二聚体,包括毒品受体 Nur77,它们在核内结合,通过依赖线粒体释放的 Cyt-c 激活 caspases 发挥凋亡作用。已经证实重组人 IGFBP-3 和 PPAR γ 可以在体外反应,并且在 3T3-L1 前脂肪细胞的溶解产物中能使鼠类内源性 IGFBP-3 和 PPAR γ 免疫共沉淀^[17]。

Kim HS 等经过对 caspase 活性的一系列研究发现:IGFBP-3 的生长抑制效应主要是通过诱导凋亡的 caspase-8、-7 的活化引起的^[18],而 caspase-8 是死亡受体通路的起始点,这样 IGFBP-3 经死亡受体通路激活 caspases 诱导凋亡。因此 IGFBP-3 可能与已知的死亡受体如 TNF- α R 或独特的未知死亡受体反应,经线粒体途径调控细胞凋亡。近期 Ingermann AR 等报道了一个新的死亡受体,即 IGFBP-3R,是单个跨膜蛋白,在无胸腺裸鼠中具有抗肿瘤效应。它能特异性地与 IGFBP-3 结合,调节 IGFBP-3 诱导的依赖 caspase-8 信号通路。他们认为在乳腺癌和前列腺癌中 IGFBP-3/IGFBP-3R 轴是遭到破坏的^[19]。

IGFBP-3 是 TGF- β R V/LRP-1 的一个功能配偶体,相互作用抑制细胞生长。目前 IGFBP-3/TGF- β RV 的信号通路还未完全清楚。Natsuizaka M 等研究发现在食管鳞状细胞癌细胞中,IGFBP-3 可以增强 TGF- β_1 对 EMT(内皮细胞向间质细胞转变)和转录因子的调节作用,这种作用是 IGFBP-3 持续磷酸化 Smad2 和 Smad3 实现的^[20]。而 Forbes K 等在人胎盘滋养层细胞中发现 IGFBP-3 仅能激活 Smad2,影响滋养层细胞的生长^[21]。研究表明 IGF-BP-3 是 TNF- α 诱导细胞凋亡必不可少的蛋白,包括使 Bcl-2 的磷酸化失活。有报道称在凋亡的乳腺癌细

胞中,IGFBP-3 能增加促凋亡(Bax 和 Bad)与抗凋亡(Bcl-2 和 Bcl-XL)蛋白的比例^[22]。IGFBP-3 在中央区包含一个核转位序列(NLS),可以结合核转运蛋白,发挥核转运作用。O'Rear L 等用间质骨祖细胞(MCCs)研究发现 IGFBP-3 可以诱导 STAT-1 的活化,促进 p21 的表达,而 TGF- β 通过激活 ERK 来抑制 STAT-1 的活化,对抗 IGFBP-3 的效应^[10]。还有运用酵母双杂交方法发现的 RNA 聚合酶 II 结合亚单位 3(Rpb3)也与 IGFBP-3 相互作用,以及 Wu C 等发现的 GalNAc-T14 在体外和体内都可与 IGFBP-3 结合,使 IGFBP-3 糖基化,影响 IGFBP-3 的凋亡作用,调节 IGFBP-3 的信号通路^[23]。

在 PC-3 前列腺癌细胞中,IGFBP-3 的高表达调控 NKX3.1(8p21.2 位点的一个缺失靶基因,在前列腺腔上皮细胞内特异表达)蛋白的生长抑制效应^[24]。Cobb LJ 等认为 DNA 依赖蛋白激酶(DNA-PK)在 S156 位点使 IGFBP-3 磷酸化是前列腺癌细胞生长抑制和凋亡增加的关键步骤。而 Gallego R 等在人结直肠癌中发现金属蛋白酶(MMPs)家族中的 MMP-7 的表达水平是增高的,可以使 IGFBP-3 降解,降低 IGFBP-3 的水平,从而促进细胞的增殖。说明 IGFBP-3 在人结直肠癌中具有抑制癌细胞生长的作用。经自分泌能动性因子(AMF)/磷酸葡萄糖异构酶(PGI)/IGFBP-3 复合物的辨别,通过生物素标记的 IGFBP-3 结合到乳腺癌细胞膜的交联实验证实存在与 IGFBP-3 相结合的细胞膜受体。最近研究发现在非恶性的 MCF10A 细胞株中,IGFBP-3 参与了 EGF 诱导生长的过程并使鞘氨醇激酶 2 活化,导致鞘氨醇-1 磷酸盐产物作用于鞘氨醇-1 磷酸盐 1/3(S1P1/3)受体,发挥相应的生物学效应(图 3)。

癌、胶质瘤、肝癌等细胞中 IGFBP-3 通过多条分子信号通路调控细胞的增殖或凋亡。

三、结 语

综上所述,IGFBP-3 属于高亲和力蛋白 IGFBPs 家族中的一员,能结合 IGFs 并调节它们的生物学活性,是血液循环中 IGFs 半衰期的主要调节剂。IGFBP-3 作为细胞存活的一个重要调节者,还能够以 IGF-I 非依赖方式在机体的生理和病理状态下通过影响多种细胞信号分子通路,调控细胞存活和凋亡。因此它在癌症治疗方面具有很大的潜力,有可能成为一个重要的抗肿瘤因子,并用于对癌症的发展和预后进行风险评估。随着研究的深入,人们将会不断地加深对 IGFBP-3 生物学作用的理解尤其是以非依赖 IGF/IGF-IR 方式发挥的作用,但其作用机制还需进一步完善。

参考文献

- Baricevic I, Masnikosa R, Lagundzin D, *et al.* Alterations of insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) glycosylation in patients with breast tumours. Clin Biochem, 2010, 43(9): 725-731
- Williams AC, Smartt H, H-Zadeh AM, *et al.* Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) potentiates TRAIL-induced apoptosis of human colorectal carcinoma cells through inhibition of NF- κ B. Cell Death Differ, 2007, 14(1): 137-145
- Santosh V, Arivazhagan A, Sreekanthreddy P, *et al.* Grade-specific expression of insulin-like growth factor-binding proteins-2, -3, and -5 in astrocytomas: IGFBP-3 emerges as a strong predictor of survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(6): 1399-1408
- Leibowitz BJ, Cohick WS. Endogenous IGFBP-3 is required for both growth factor-stimulated cell proliferation and cytokine-induced apoptosis in mammary epithelial cells. J Cell Physiol, 2009, 220: 182-188
- H-Zadeh AM, Collard TJ, Malik K, *et al.* Induction of apoptosis by the 16-kDa amino-terminal fragment of the insulin-like growth factor binding protein 3 in human colonic carcinoma cells. Int J Oncol, 2006, 29(5): 1279-1286
- Butt AJ, Dickson KA, Jambazov S, *et al.* Enhancement of tumor necrosis factor- α -induced growth inhibition by insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5), but not IGFBP-3 in human breast cancer cells. Endocrinology, 2005, 146(7): 3113-3122
- Peters I, Tossidou I, Achenbach J, *et al.* IGF-binding protein-3 modulates TGF- β /BMP-signaling in glomerular podocytes. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(6): 1644-1656
- Martin JL, Weenink SM, Baxter RC. Insulin-like growth factor-binding protein-3 potentiates epidermal growth factor action in MCF-10A mammary epithelial cells. Involvement of p44/42 and p38 mitogen-activated protein kinases. J Biol Chem, 2003, 278(5): 2969-2976

图 3 与 IGFBP-3 相互作用的蛋白和信号分子

IGFBP-3 的多向性功能在肿瘤细胞的增殖和凋亡中占据重要的地位。在乳腺癌、前列腺癌、结肠腺

- 9 O'Han MK, Baxter RC, Schedlich LJ. Effects of endogenous insulin-like growth factor binding protein-3 on cell cycle regulation in breast cancer cells. *Growth Factors*, 2009, 27(6):394-408
- 10 O'Rear L, Longobardi L, Torello M, *et al.* Signaling cross-talk between IGF-binding protein-3 and transforming growth factor- β in mesenchymal chondroprogenitor cell growth. *J Mol Endocrinol*, 2005, 34(3):723-737
- 11 McIntosh J, Dennison G, Holly JM, *et al.* IGFBP-3 can either inhibit or enhance EGF-mediated growth of breast epithelial cells dependent upon the presence of fibronectin. *J Biol Chem*, 2010, 285(50):38788-38800
- 12 Koyama S, Cobb LJ, Mehta HH, *et al.* Pomegranate extract induces apoptosis in human prostate cancer cells by modulation of the IGF-IGFBP axis. *Growth Horm IGF Res*, 2010, 20(1):55-62
- 13 Granata R, Trovato L, Garbarino G, *et al.* Dual effects of IGFBP-3 on endothelial cell apoptosis and survival: Involvement of the sphingolipid signaling pathways. *FASEB J*, 2004, 18(12):1456-1458
- 14 Alami N, Page V, Yu Q, *et al.* Recombinant human insulin-like growth factor-binding protein 3 inhibits tumor growth and targets the Akt pathway in lung and colon cancer models. *Growth Horm IGF Res*, 2008, 18(6):487-496
- 15 Dar AA, Majid S, Nosrati M, *et al.* Functional modulation of IGF-binding protein-3 expression in melanoma. *J Invest Dermatol*, 2010, 130:2071-2079
- 16 Fang P, Hwa V, Little BM, Rosenfeld RG. IGFBP-3 sensitizes prostate cancer cells to interferon- γ -induced apoptosis. *Growth Horm IGF Res*, 2008, 18(1):38-46
- 17 Chan SS, Schedlich LJ, Twigg SM, *et al.* Inhibition of adipocyte differentiation by insulin-like growth factor-binding protein-3. *Am J Physiol. Endocrinol Metab*, 2009, 296(4):E654-E663
- 18 Kim HS, Ingermann AR, Tsubaki J, *et al.* Insulin-like growth factor binding protein-3 induces caspase-dependent apoptosis through a death receptor-mediated pathway in MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res*, 2004, 64(6):2229-2237
- 19 Ingermann AR, Yang YF, Han J, *et al.* Identification of a novel cell death receptor mediating IGFBP-3-induced anti-tumor effects in breast and prostate cancer. *J Biol Chem*, 2010, 285(39):30233-30246
- 20 Natsuizaka M, Ohashi S, Wong GS, *et al.* Insulin-like growth factor binding protein-3 promotes transforming growth factor- β 1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and motility in transformed human esophageal cells. *Carcinogenesis*, 2010, 31(8):1344-1353
- 21 Forbes K, Souquet B, Garside R, *et al.* Transforming growth factor- β (TGF- β) receptors I/II differentially regulate TGF- β 1 and IGF-binding protein-3 mitogenic effects in the human placenta. *Endocrinology*, 2010, 151(4):1723-1731
- 22 Butt AJ, Firth SM, King MA, *et al.* Insulin-like growth factor binding protein-3 modulates expression of Bax and Bcl-2 and potentiates p53-independent radiation-induced apoptosis in human breast cancer cells. *J Biol Chem*, 2000, 275(50):39174-39181
- 23 Wu C, Yao G, Zou M, *et al.* N-Acetylgalactosaminyl-transferase 14, a novel insulin-like growth factor binding protein-3 binding partner. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(2):360-365
- 24 Muhlbradt E, Asatiani E, Ortner E, *et al.* NKX3.1 Activates expression of insulin-like growth factor binding protein-3 to mediate insulin-like growth factor-I signaling and cell proliferation. *Cancer Res*, 2009, 69(6):2615-2622

(收稿:2011-01-09)

(修回:2011-05-11)

边缘型人格障碍遗传学研究

王兰兰 肖泽萍

边缘型人格障碍(BPD)长期以来都是精神医学界争论的焦点,其症状表现具有广泛异质性。根据目前DSM-IV对边缘型人格障碍的诊断标准规定,满足9条标准中的5条即可诊断为BPD,这样通过不同的排列组合就有可能得到151种不同的对BPD的诊断标准。这种状况极大阻碍了对BPD病因、病理机

制的研究。于是有专家提出进行症状维度及症状内在表型研究,以减少异质性症状的复杂性。美国精神病协会将边缘型人格障碍的症状维度概括为4大类:①情感不稳定性;②冲动攻击,及自伤、自杀行为;③认知-感知功能缺损;④人际关系紊乱。随着行为遗传学技术的发展,越来越多的研究表明人类复杂的行为背后有其内在的生物学原因。对边缘型人格障碍病因的理解,也有许多专家提出了基因-环境交互模型,认为正是由于先天易感性素质与后天不良环境(儿童期创伤、不良的家庭环境及教养方式等)共同作用,导致了边缘型人格障碍的形成^[1-3]。相关分子

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81000591);美国国立卫生研究院 Fogarty 国际中心基金支持项目(5D43TW005809-08)

作者单位:200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通讯作者:肖泽萍,教授,博士生导师,电子信箱:xiaozeping@gmail.com