

胰岛素样生长因子-1 在脑老化中的作用

王 蓉

〔作者简介〕 王蓉,研究员,首都医科大学神经生物学专业博士研究生导师,神经生物学博士。现任首都医科大学宣武医院中心实验室副主任,中华医学会老年医学分会基础医学学组委员、中国老年学学会衰老与抗衰老科学委员会理事。主要研究神经元退行性变的发病机制、早期诊断及防治策略,特别是神经元信号转导通路在老年性痴呆发病机制中的作用、小分子神经营养肽结构改造以及对神经系统退行性变的干预作用、老年性痴呆早期诊断的生物学标志物研究。承担国家自然科学基金、国家科技部 973 项目(子课题)、北京市自然科学基金等多项研究课题。共发表科研论文百余篇,其中第一作者文章 30 余篇,通讯作者文章 20 余篇,参与 7 部专著的编写工作,获得北京市科技成果二等奖 3 项,教育部科学技术进步一等奖 1 项(合作),中华中医药学会科学技术一等奖 1 项(合作),北京市卫生局科技成果二等奖 1 项,获得国家专利授权 3 项。2005 年获得中国药理学会和法国施维雅研究院共同评选的第九届施维雅青年药理学工作者奖。

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)属有丝分裂原家族,是一类具有广泛生物学功能的细胞因子,对于调节细胞增殖、分化、凋亡和转化起重要作用。近年来胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)在脑老化发生机制中的作用越来越引起研究者的重视,本文拟对此方面的研究进展做一简要综述。

一、IGF-1 的一般特性

IGFs 家族包括 IGF-1 和 IGF-2,几乎存在于哺乳动物的所有组织中,血液中的 IGFs 主要由肝细胞合成和分泌,也有少量由骨组织合成,对机体生长发育起着重要调节作用,二者具有 62% 的同源性。IGF-1 基因定位于 12g23, IGF-2 基因定位于 11p15.5,其中 IGF-1 是由 70 个氨基酸残基组成的单链,相对分子质量为 7.5kDa,等电点(PI)8.2,具有内分泌、自分泌及旁分泌特性。其前体蛋白的合成及加工方式与胰岛素(insulin, Ins)相似,并与胰岛素原(pro-insulin)结构相似,同源性约为 50%,所以 IGFs 具有胰岛素样作用^[1]。

IGFs 可以与 4 种受体结合:IGF-1R、IGF-2R、IGF-1/胰岛素(IGF-1/Ins)杂合受体及胰岛素受体(InsR)^[2,3], IGF-1R 和胰岛素受体属于酪氨酸蛋

白激酶家族,二者具有很高的同源性,结构相似性达 84%,均是由 4 个亚基组成的跨膜糖蛋白,两个 α -亚基在细胞外与配体结合,两个 β -亚基跨膜并具有酪氨酸激酶活性^[4]。IGF-1 主要通过两条受体后信号转导通路即丝裂原激活的蛋白激酶(RaS/MAPK)通路和磷脂酰肌醇-3 激酶(PI_3K/Akt)通路,发挥促进蛋白质、核酸合成及碳水化合物代谢、介导细胞生长、发育及分化的作用^[5]。

IGFs 的生物学功能由细胞表面的受体介导,其活性还要受到胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins, IGFBPs)调节。IGFBP 家族有 6 位成员,即 IGFBP1~IGFBP6,它们的基因结构相似。IGFs 在血液和组织液中以蛋白复合物形式存在,IGFBPs 可调节 IGFs 的生物利用度^[6]。

目前认为,IGF-1 与生长激素(growth hormone, GH)协同作用,促进机体的生长和发育^[7]。IGF-1 的表达水平受到 GH 以及其他众多激素的调节,包括雌激素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺素、黄体生成素、卵泡刺激素、绒毛膜促性腺激素,还有血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)。另外,饮食和营养也可影响 IGF-1 的表达水平^[8]。

IGF-1R 基因敲除的小鼠生长、发育严重迟缓,缺乏 IGF-1 或 IGF-1R,细胞发育将明显受阻^[9]。此外,IGF 还有抑制细胞凋亡的作用,故在发生各种肿瘤时,常伴随 IGF 水平的增高^[10,11]。

基金资助:北京市自然科学基金资助项目(7082043);首都医学发展科研基金资助项目(2007-3108);北京市卫生系统高层次卫生技术人才计划资助项目(2009-3-64)

作者单位:100053 首都医科大学宣武医院/北京市老年病医疗研究中心、神经变性病教育部重点实验室

二、IGF-1 在脑老化发生机制中的作用

随着人类进入老龄化社会,对于老化机制的研究成为相关领域的热点和难点。老化通常指生物体生长发育成熟以后,随年龄增加生理功能逐渐减退,内环境稳定性下降,组织器官逐渐发生退行性改变,最终走向衰老、死亡的过程^[12]。而脑老化在机体和器官衰老过程中占有举足轻重的地位,由于 IGF-1 在机体生长、发育中的重要作用,其与脑老化之间的关系研究也备受关注。

1. IGF-1 与生物体寿命: Barbieri 等^[13]认为,在酵母、蠕虫、果蝇、啮齿类等多种种属中,IGF-1 基因的突变导致信号转导通路的变化,最终可以明显影响生物的寿命。从酵母到小鼠这种突变具有某些相似的重要表型,包括胰岛素信号的削弱、胰岛素敏感性增加、IGF-1 的外周循环水平下降。胰岛素/IGF-1 通路突变在基因上同源和表型的相似性提示了这样的可能,即从酵母到哺乳动物有着相似的老化机制。但也有报道提出,在老化的肝脏中并未发现 IGF-1 信号表达减弱,敲除肝脏 IGF-1 基因的小鼠血 IGF-1 水平下降 75%,但并未导致生长障碍^[4]。

现已明确,人类的血 IGF-1 水平存在着随增龄变化,自出生后缓慢上升,至青春期达到峰值,以后随增龄下降。有报道,青年组(27.0 ± 0.9 岁)和老年组(79.0 ± 1.3 岁)的血 IGF-1 分别为 138 ± 8.7 ng/ml 和 80.2 ± 4.7 ng/ml,两者存在非常显著性差异^[14]。有学者提出循环中 IGF-1 水平和遗传因素有关,在排除 GH 水平、年龄及营养状态 3 个因素影响后,血 IGF-1 仍显示较大程度的个体差异,因而认为,血 IGF-1 水平是一种遗传表象^[4]。

2. IGF-1 与脑老化: IGF-1 是调节生物体寿命的重要因子,也一直是哺乳动物中潜在的神经保护因素,特别对抗脑老化的发生和发展,它不仅支持神经元的生长、存活和分化,还能促进突触形成、蛋白合成、神经元细胞骨架蛋白的表达,对中枢神经系统的生长发育、代谢和认知功能具有重要作用^[15]。有研究显示,转基因小鼠中过表达 IGF-1 能够增加神经元和少突胶质细胞的数量,从而显著增加小鼠的学习记忆能力。相反,敲除 IGF-1 基因或过表达 IGF-1 结合蛋白则通过增加神经元凋亡等途径,减少神经元的数量,严重损害脑的发育和功能^[9]。在外周血中 IGF-1 空腹水平与健康老年人的学习、记忆能力、执行能力及选择性注意密切相关,IGF-1 水平越高认知能力越强^[16]。即使在外周组织中缺乏 IGF-1

的情况下,提高血中 IGF-1 水平也可以充分地维持身体的正常生长以及骨骼形态^[17]。

对于脑内 IGF-1 的表达也有相关报道,老年大鼠的海马 IGF-1 mRNA、大脑皮质中的 IGF-1 和 IGF-1R 的水平明显降低。Koltai 等报道,给予 26 月龄的大鼠补充 IGF-1 $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,共 2 周,进行技能训练 6 周,可见神经再生增加^[17]。但 Chunga 等应用免疫组织化学染色方法观察了 IGF-1R 在不同年龄大鼠小脑中表达的变化,发现在成年动物(4~6 月龄)中,小脑的任何区域均无 IGF-1R 的表达,而在老年动物(24~29 月龄)的小脑中却出现了 IGF-1R 的表达,而且集中在 Purkinje 细胞层和分子层。IGF-1R 在老年动物小脑中的上调提示,在老化过程中 IGF-1 可能通过其受体维持发生退变的 Purkinje 细胞的存活。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)即老年性痴呆,是一种以认知功能障碍为主要表现的、进行性加重的神经系统退行性病变,脑老化是 AD 发病的主要危险因素,近年来 IGF-1 与 AD 发病机制的关系研究逐年增多。

对于 AD 患者死后解剖脑组织的研究发现,IGF-1 基因和其相应受体表达均减少。在拟 AD 动物模型组脑组织中胰岛素水平高于正常对照组,脑脊液中胰岛素水平低于正常对照组,脑组织及脑脊液中 IGF-1 水平均低于正常对照组;而应用胰岛素/IGF-1 干预可以减少海马 CA1 区 $\text{A}\beta_{1-40}$ 的表达,减轻聚集态 $\text{A}\beta_{1-40}$ 对大鼠海马的病理损害,显著改善拟 AD 模型大鼠学习记忆能力^[18]。IGF-1 可能通过促进 AD 脑内老年斑的主要成分 β -淀粉样肽(β -Amyloid, $\text{A}\beta$)转运出血脑屏障而加速 $\text{A}\beta$ 的清除。在体外实验中也发现 IGF-1 可以减轻 $\text{A}\beta$ 导致的神经元毒性反应^[19]。但也有报道认为,IGF-1 可能参与 AD 的淀粉样神经病变,在基因突变的小鼠中,如果部分的损伤 IGF-1 受体的功能,则会减轻脑部的淀粉样变;而给予神经退行性变动物模型或正常老化动物 IGF-1,则会表现出神经保护作用。Ehud Cohen 认为,人类的神经元退行性病变与异常蛋白的过度聚集有关,在无脊椎动物中削弱胰岛素/IGF 信号转导通路的活性,可以减轻与神经元退行性变相关的毒性蛋白的聚集,从而保护模型动物以延缓衰老。最近的研究也发现通过减弱胰岛素/IGF 信号转导通路的活性来对抗毒性蛋白聚集的作用存在于从蠕虫到小鼠的不同种属之中,表现在改善拟 AD 小鼠模型的学习、记

忆功能和脑部病理变化。

针对这些存在争议的实验结果,作者认为不同实验室、采用不同方法得出的有关 IGF-1 的不同结果,说明目前对 IGF-1/胰岛素的作用机制尚未得到充分和深入的认识,也为进一步研究提供了广泛的空间^[15]。

参考文献

- 1 Rosen CJ, Pollak M. Circulating IGF-1: new perspectives for a new century [J]. Trends Endocrinol Metab, 1999, 10(4):136-141
- 2 Russo VC, Gluckman PD, Feldman EL, *et al.* The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain [J]. Endocrine Rev, 2005, 26(7):916-943
- 3 Shiratsuchi I, Akagi Y, Kawahara A, *et al.* Expression of IGF-1 and IGF-1R and their relation to clinicopathological factors in colorectal cancer [J]. Anticancer Res, 2011, 31(7):2541-2545
- 4 吴琛,徐东刚,王嘉玺. 胰岛素样生长因子研究进展 [J]. 军事医学科学院院刊, 2006, 30(5):476-479
- 5 Entingh-Pearsall A, Kahn CR. Differential roles of the insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptors in response to insulin and IGF-1 [J]. J Biol Chem, 2004, 279(36):38016-38024
- 6 Yan X, Forbes BE, McNeil KA, *et al.* Role of N- and C-terminal residues of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 in regulating IGF complex formation and receptor activation [J]. J Biol Chem, 2004, 279(51):53232-53240
- 7 Vortia E, Kay M, Wyllie R. The role of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in Crohn's disease: implications for therapeutic use of human growth hormone in pediatric patients [J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23(5):545-551
- 8 Denley A, Cosgrove LJ, Booker GW, *et al.* Molecular interactions of the IGF system [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(4):421-439
- 9 Kleinberg DL, Barcellos-Hoff MH. The pivotal role of insulin-like growth factor I in normal mammary development [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011, 40(3):461-471
- 10 Tagoug I, Sauty De Chalon A, *et al.* Inhibition of IGF-1 signalling enhances the apoptotic effect of AS602868, an IKK2 inhibitor, in multiple myeloma cell lines [J]. PLoS One, 2011, 6(7):e22641
- 11 Panjala SR, Jiang Y, Kern TS, *et al.* Increased tumor necrosis factor- α , cleaved caspase 3 levels and insulin receptor substrate-1 phosphorylation in the $\beta(1)$ -adrenergic receptor knockout mouse [J]. Mol Vis, 2011, 17:1822-1828
- 12 Kaszniak AW, Menchola M. Behavioral neuroscience of emotion in aging [J]. Curr Top Behav Neurosci, 2011, [Epub ahead of print]
- 13 Barbieri M, Bonafe M, Franceschi C, *et al.* Insulin/IGF-I-signaling pathway: an evolutionarily conserved mechanism of longevity from yeast to humans [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003, 285(5):1064-1071
- 14 Hassan AB, Macaulay VM. The insulin-like growth factor system as a therapeutic target in colorectal cancer [J]. Ann Oncol, 2002, 13(3):349-356
- 15 Piriz J, Muller A, Trejo JL, *et al.* IGF-I and the aging mammalian brain [J]. Exp Gerontol, 2011, 46(2-3):96-99
- 16 Bellar D, Glickman EL, Juvancic-Heltzel J, *et al.* Serum insulin-like growth factor-1 is associated with working memory, executive function and selective attention in a sample of healthy, fit older adults [J]. Neuroscience, 2011, 178:133-137
- 17 Elis S, Courtland HW, Wu Y, *et al.* Elevated serum levels of IGF-1 are sufficient to establish normal body size and skeletal properties even in the absence of tissue IGF-1 [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(6):1257-1266
- 18 Chung YH, Shina CM, Joa KM, *et al.* Age-related upregulation of insulin-like growth factor receptor type I in rat cerebellum [J]. Neurosci Lett, 2002, 330(1):65-68
- 19 Freude S, Schilbach K, Schubert M. The role of IGF-1 receptor and insulin receptor signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: from model organisms to human disease [J]. Curr Alzheimer Res, 2009, 6(3):213-223

(收稿:2011-09-20)

(修回:2011-09-22)

《医学研究杂志》诚聘审稿专家启事

《医学研究杂志》(原名《医学研究通讯》),是由卫生部主管、中国医学科学院主办的国家级医学学术类杂志。中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊。为进一步提升杂志质量,充分发挥《医学研究杂志》在我国医学领域中的前沿与导向作用,经本刊研究决定,邀请相关领域专家担任本刊审稿人。真诚地希望各位专家在百忙之中抽出时间登陆《医学研究杂志》网站:www.yxyjzz.cn,并通过主页左侧工具栏“专家审稿”版块进行注册。本杂志实行网上审稿。届时,我们会将相关领域的稿件让您审阅,并定期付给您审稿费。审稿相关信息提示会通过您在采编系统中留下的电子信箱发送给您。您可以按照邮件提示,登录采编平台对稿件进行处理、审阅。

《医学研究杂志》编辑部