

血清IGF-1的临床应用进展

王馨爽¹, 郭艳英^{2*}

¹新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

胰岛素样生长因子1 (Insulin-Like Growth Factor I, IGF-1)是一类多功能细胞增殖调控因子,其化学结构与胰岛素原相似,故因此命名。IGF-1主要在肝脏合成,其合成过程主要受生长激素(growth hormone, GH)调控。血清IGF-1的水平主要与循环中的GH水平、年龄有关,对人体生长发育、代谢、免疫调节、认知水平发挥了重要作用。对成人血清IGF-1检测在肢端肥大症的诊断及预后、成人生长激素缺乏症的诊治、肿瘤筛查及检测和监测心血管疾病预后起到重要作用。

关键词

胰岛素样生长因子1, 作用, 临床应用进展

Progress in Clinical Application of Serum IGF-1

Xinshuang Wang¹, Yanying Guo^{2*}

¹Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Endocrinology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is a multifunctional cell proliferation regulator, and its chemical structure is similar to proinsulin, so it is named. IGF-1 is mainly synthesized in the liver, and its synthesis process is mainly regulated by growth hormone (GH). Serum IGF-1 level is mainly related to circulating GH level and age, which plays an important role in human growth, metabolism, immune regulation and cognitive level. It plays an important role in the diagnosis and prognosis of

*通讯作者。

文章引用: 王馨爽, 郭艳英. 血清 IGF-1 的临床应用进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 20374-20379.

DOI: 10.12677/acm.2023.13122869

adult serum IGF-1 in acromegaly, the diagnosis and treatment of adult growth hormone deficiency, tumor screening, detection and monitoring the prognosis of cardiovascular diseases.

Keywords

Insulin-Like Growth Factor 1, Function, Clinical Application Progress

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

IGF-1 是一种分子结构与胰岛素相似的肽, 含有 70 个氨基酸[1]。肝脏是 IGF-1 的主要来源, 产生 IGF-1 的比例高达 75%, 其余 25% 由骨骼肌、心脏、肾脏、脾脏等器官分泌。IGF-1 的靶器官包括心脏、血管、肝脏、骨骼和骨骼肌。研究证实其在组织生长发育以及细胞代谢、增殖、分化、凋亡和免疫调节中起关键作用[2]。本文主要对 IGF-1 的合成以及临床应用进行综述, 以期临床医生对血清 IGF-1 有更深入的理解, 能更好地指导临床工作。

2. IGF-1 的合成及生理作用

2.1. IGF-1 的合成

IGF-1 是 70 个氨基酸的单链肽, 分子量为 7.6 kDa。IGF-1 在氨基酸 6 和 48、18 和 61 以及 47 和 52 之间包含三个二硫桥, 它们形成了对 IGF-1R 最佳结合至关重要的三级结构。顾名思义, IGF-1 在结构上类似于胰岛素, 能够与胰岛素受体(I-R)结合, 但是其亲和力低于对 IGF-1R 的亲和力[3]。GH 是垂体前叶分泌最丰富的激素, 是由 191 个氨基酸组成的单链多肽, 分子量为 22 千道尔顿, 其主要结构特征是四个 α -螺旋、一个疏水核和两个二硫胱氨酸键[4]。IGF-1 是 GH 的主要介质, 在促进儿童期细胞生长和分化中发挥关键作用, 并在成人中继续具有合成代谢作用。当垂体前叶腺产生 GH 时, 其释放到血液中, 与肝内受体结合后, 刺激 IGF-1 的产生和释放, IGF-1R 随后与身体中几乎每个细胞表面上显示的 IGF-1B 结合。IGF-1A 由两个由二硫键连接的 α 和 β 亚单位组成。跨膜 β 亚单位各自具有细胞内酪氨酸激酶结构域, 其在 IGF-1 结合到细胞外 α 亚单位时被激活。这些激酶结构域的激活导致多种信号通路的激活, 包括 PI3K/Akt 通路和 Raf/MEK/ERK 级联, 最终防止细胞凋亡并促进细胞生长和存活, 在健康组织内稳态中发挥关键作用。

2.2. IGF-1 的生理作用

IGF-1 的生理作用是促进组织生长和发育、刺激细胞增殖、对脂质和碳水化合物代谢的影响、抗衰老、抗炎、合成代谢、抗氧化、神经和肝脏保护性。研究证实 IGF-1 可以直接增加肌肉质量、骨密度、和骨骼结构。最新的研究表明 IGF-1 可直接影响下丘脑细胞中昼夜节律 BMAL1 的表达, 在维持正常游离脂肪酸水平、改善认知功能中发挥了重要作用。

GH 的释放是呈脉冲式的, 主要发生在夜间, 并且压力、运动、低血糖、禁食、肥胖、年龄, 以及激素因素, 如性类固醇、瘦素和糖皮质激素都会影响其水平, 半衰期短, 仅有 20 分钟[5], 因此 GH 水平在正常人体内的浓度波动大, 临床上 GH 的诊断价值有限, 不推荐将其用于生长激素缺乏症或肢端肥大症

的诊断或随访。而 IGF-1 在血清内的浓度较稳定, 波动小, 半衰期约为 18~20 小时[6]。目前大量研究已证实正常人体内 IGF-1 与 GH 平均水平呈对数线性关系, 更方便人们检测, 其有很高的诊断价值。

3. 成人血清 IGF-1 检测的临床应用

3.1. 肢端肥大症的诊断和疗效监测

肢端肥大症(acromegaly)是一种以循环中 GH 和 IGF-1 水平超量为特征的罕见的慢性内分泌疾病, 临床上超过 95% 的患者是由垂体腺瘤引起的, 其余是由下丘脑或神经内分泌肿瘤引起的。其起病隐匿, 从症状出现到诊断病程约数年或数十年。长期过量分泌的 GH 和 IGF-1 促进全身软组织、骨和软骨过度增生, 使患者出现面容改变、手足肥大、皮肤粗厚、内脏增大、骨关节病变及睡眠呼吸暂停综合征等临床表现[7]。

大量临床研究已证实血清 IGF-1 水平的测量是肢端肥大症诊断和监测的关键因素, 在肢端肥大症中, IGF-1 是疾病活动的公认生物标志物[8]。因此指南推荐血清 IGF-1 水平可作为肢端肥大症的重要生化指标[9]。IGF-1 可反映人体内 24 小时 GH 的平均水平。Edward H Oldfield 等[10]研究发现肢端肥大症患者体内的 GH 水平和 IGF-1 水平呈正相关。很多研究也证实了这一点。临床研究将肢端肥大症患者的血清 IGF-1 水平控制到正常范围内, 患者的临床症状和生化指标均明显改善[11]。

血清 IGF-1 水平可用于肢端肥大症的治疗监测。一般来说, 肢端肥大症患者垂体瘤术后 3~6 个月血清 IGF-1 水平可恢复正常。对于术后缓解不明显的患者, 在手术后长时间仔细监测 IGF-1 水平是很有必要的。美国洛杉矶希德斯-西奈医疗中心神经外科的 Harish Babu 等[12]回顾性分析了接受内镜下经蝶入路治疗的 58 例肢端肥大症患者, 结果显示, 术后 3 个月时有 40 例达到症状缓解标准, 4 例在 3 个月时 IGF-1 水平超过正常上限, 6 个月时 IGF-1 水平达到正常, 并保持长期缓解, 因此认为术后 3 个月的初期缓解可能是达到长期控制的预测指标。

血清 IGF-1 水平与肢端肥大症患者的预后有关。随着病程延长, 肢端肥大症患者出现多种不良后果的风险增加, 包括 2 型糖尿病、心血管疾病、脑血管疾病、阻塞性睡眠呼吸暂停和癌症, 导致活动性疾病的死亡率增加[13]。研究表明, IGF-1 水平升高与肢端肥大症患者的疾病结局相关, IGF-1 水平升高, 死亡率增高[14]。在 2008 年的一项荟萃分析中, IGF-1 降低到目标水平被证明可将标准化死亡率降低到正常水平[15]。在英国当代临床实践中的一项大型研究也发现 IGF-1 可预测肢端肥大症的不良结局。IGF-1 升高与包括死亡率、糖尿病、MACE 和癌症在内的复合终点的风险增加相关。IGF-1 比率的增加也与作为个体临床终点的 2 型糖尿病发病率增加相关。

3.2. 生长激素缺乏症的诊断和治疗监测

生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)是一种主要以腺垂体合成或分泌缺乏 GH 为特征的内分泌疾病[16]。目前诊断 GHD 需要测定 GH 水平, 由于 GH 分泌是脉动的, 且易受到睡眠、饮食、运动、应激的影响, 因此依赖于血清 GH 水平的单一随机测量是不够的, 不能反映人体真实的 GH 分泌水平, 需要对 GHD 患者行两种生长激素激发试验。这两种试验是侵入性的, 给患者带来痛苦体检, 价格昂贵, 且会受到肥胖及青春期发育的影响, 不宜临床常规使用。因此, 血清 IGF-1 的检测就作为一种替代生长激素激发试验的可能方案受到人们的重视。与生长激素激发试验相比, 血清 IGF-1 检测相对安全, 价格低廉, 无需多次操作, 便于临床应用。

2014 年一项荟萃分析纳入 12 项研究结果显示, 血清 IGF-1 和 IGF-1 对 GHD 的诊断有用, 可作为激发试验的辅助诊断指标[17]。但关于血清 IGF-1 截断值在 GHD 尚无统一论, 需进一步研究。指南推荐血清 IGF-1 作为 GHD 行生长激素的监测指标, 但是对血清 IGF-1 治疗的目标值尚无相关研究。

3.3. 肿瘤监测

大量流行病学研究及临床研究证实, IGF-1 轴在多种肿瘤的发生和进展中起到了很重要的作用。胰岛素/IGF-1 系统与多种肿瘤的发生率升高、预后差有关[18]。基础研究显示, IGF-I 信号可促进肿瘤的生长和侵袭。胰岛素/IGF-1 系统中, IGF-1 最先被用于作为肿瘤监测指标。IGF-1 轴在前列腺癌的肿瘤发生和肿瘤生长中起重要作用[19]。流行病学观察表明, 循环中的 IGF-I 水平与前列腺癌风险增加呈正相关[20]。IGF-I 通过复杂的串扰机制来刺激正常乳腺上皮细胞的增殖, 从而增加患乳腺癌的风险。在绝经后女性中, 研究发现, IGF-I 水平增高与乳腺癌发病率增高有关[21]。胰岛素-IGF 轴的激活可能不仅是发展为结肠癌的重要危险因素, 而且可能对诊断出患有该疾病的患者具有重要的预后意义。两项前瞻性流行病学研究表明, 较高的血浆 IGF-1 和较低的血浆 IGFBP3 与患结肠癌的风险增加有关[22]。Lu Han 等[23]于 2016 年的一项关于 IGF-1 和 IGF-1R 的表达与结肠癌患者的预后的相关性研究, 收集 121 例结肠癌患者, 147 例结肠腺瘤和 63 例慢性腹泻患者的组织样本, 结果显示, 结肠癌组织中 IGF-I 和 IGF-1R mRNA 的表达高于结肠腺瘤组织和正常组织。结肠癌组织中 IGF-1 和 IGF-1R 的阳性蛋白表达也高于结肠腺瘤组织和正常组织。IGF-1 和 IGF-1R 的 mRNA 表达与结肠癌的分化程度, 因此认为 IGF-I 和 IGF-1R 的过表达有助于结肠癌的发生和发展。

研究发现, IGF-I 可能是鼻咽癌的良好诊断指标。H Mhamdi 等[24]对 82 例鼻咽癌患者和 60 例健康对照者进行了 IGF-1 水平的测定, 结果显示与健康对照相比, 鼻咽癌患者中 IGF-I 的水平显著增加, 30 岁以上, 鼻咽癌患者中的 IGF-1 浓度显著高于 30 岁以下患者。女性的 IGF-1 水平也高于男性。IGF-1 的浓度与鼻咽癌患者的肿瘤大小呈正相关。但是样本量不足, 还需大样本量的进一步研究。

3.4. 心血管疾病的预后监测

研究发现, IGF-I 与心血管疾病有着密切的关系。近些年, IGF-I 与心血管疾病的相关研究, 多在动物实验及肢端肥大症、GHD 患者中进行, 临床研究较少。在健康受试者中, 血清 IGF-I 水平低与冠状动脉疾病发病率高之间存在联系[25]。肢端肥大症患者的 GH 和 IGF-1 慢性过量, 可导致肢端肥大症心肌病, 其特征为双心室肥大、舒张和收缩功能障碍以及充血性心力衰竭[26]。Ruidavets 等[27]在初步研究中对 10,600 名无冠状动脉疾病的受试者的 IGF-1 与冠状动脉疾病的关系进行了可能最大的观察性研究, 发现在发生急性冠状动脉综合征的受试对象中, IGF-1 分布最高四分位的受试者发生心肌梗死的相对风险降低 55%。同样, De Leronzo 等[28]在一项针对 36 名患者的小型研究中显示, 早发冠心病患者的 IGF-1 水平显著降低。

IGF-I 在缺血性中风的作用尚存在争议。Johnson 等[29]在丹麦观察性研究中提出了 IGF-1 对缺血性中风的保护作用。相反, 心血管健康研究观察性研究中 65 岁以上受试者的病例队列分析显示, IGF-1 和 IGF 结合蛋白(IGFBP)对心血管事件或中风风险的预测没有影响[30]。Saber 等[31]在 Framingham 心脏研究中使用了 757 名受试者中主要为高加索人的观察数据, 发现循环总 IGF-1 的最高四分位数的患者缺血性中风的发病率最低, 尤其是糖尿病患者和腰臀比最高四分位的患者。他们提出, 低循环 IGF-1 水平可能与糖尿病患者和肥胖个体缺血性中风风险增加有关。

4. 展望

目前血清 IGF-1 的检测仍有很多尚未解决的问题, 如 GHD 中血清 IGF-1 截断值设定在多少, 治疗 GHD 需将目标 IGF-1 设定在多少合适。近些年对 IGF-1 的相关研究不断深入, 研究发现较低的 IGF-1 浓度与严重形式的 COVID-19 疾病有关, 这为我们对 COVID-19 的治疗提供了新思路, 需要进一步的研究来确定如何设计针对 IGF-1 通路的 COVID-19 治疗策略。随着 IGF-1 的相关研究不断深入, 其临床价值

将不断提高。

参考文献

- [1] Bailes, J. and Soloviev, M. (2021) Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) and Its Monitoring in Medical Diagnostic and in Sports. *Biomolecules*, **11**, Article 217. <https://doi.org/10.3390/biom11020217>
- [2] Adamo, M.L., Neuenschwander, S., LeRoith, D., *et al.* (1993) Structure, Expression, and Regulation of the IGF-I Gene. In: Le Roith, D. and Raizada, M.K., Eds., *Current Directions in Insulin-Like Growth Factor Research*, Springer, Boston, 1-11. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2988-0_1
- [3] LeRoith, D., Holly, J.M.P. and Forbes, B.E. (2021) Insulin-Like Growth Factors: Ligands, Binding Proteins, and Receptors. *Molecular Metabolism*, **52**, Article ID: 101245. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101245>
- [4] Tidblad, A. (2022) The History, Physiology and Treatment Safety of Growth Hormone. *Acta Paediatrica*, **111**, 215-224. <https://doi.org/10.1111/apa.15948>
- [5] Giustina, A. and Veldhuis, J.D. (1998) Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human. *Endocrine Reviews*, **19**, 717-797. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.6.0353>
- [6] Brabant, G. and Wallaschowski, H. (2007) Normal Levels of Serum IGF-I: Determinants and Validity of Current Reference Ranges. *Pituitary*, **10**, 129-133. <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0035-9>
- [7] 中国垂体腺瘤协作组. 中国肢端肥大症诊治共识(2021版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(27): 2115-2126.
- [8] Brooke, A.M. and Drake, W.M. (2007) Serum IGF-I Levels in the Diagnosis and Monitoring of Acromegaly. *Pituitary*, **10**, 173-179. <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0036-8>
- [9] Giustina, A., Barkhoudarian, G., Beckers, A., *et al.* (2020) Multidisciplinary Management of Acromegaly: A Consensus. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **21**, 667-678. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>
- [10] Oldfield, E.H., Jane, J.A., Thorner, M.O., *et al.* (2017) Correlation between GH and IGF-1 during Treatment for Acromegaly. *Journal of Neurosurgery*, **126**, 1959-1966. <https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS161123>
- [11] Du, F., Chen, Q., Wang, X., *et al.* (2021) Long-Term Facial Changes and Clinical Correlations in Patients with Treated Acromegaly: A Cohort Study. *European Journal of Endocrinology*, **184**, 231-241. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0962>
- [12] Babu, H., Ortega, A., Nuno, M., *et al.* (2017) Long-Term Endocrine Outcomes following Endoscopic Endonasal Transphenoidal Surgery for Acromegaly and Associated Prognostic Factors. *Neurosurgery*, **81**, 357-366. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx020>
- [13] McCabe, J., Ayuk, J. and Sherlock, M. (2016) Treatment Factors That Influence Mortality in Acromegaly. *Neuroendocrinology*, **103**, 66-74. <https://doi.org/10.1159/000375163>
- [14] Thomas, M., Berni, E., Jenkins Jones, S., *et al.* (2021) Insulin-Like Growth Factor-1, Growth Hormone and Disease Outcomes in Acromegaly: A Population Study. *Clinical Endocrinology*, **95**, 143-152. <https://doi.org/10.1111/cen.14468>
- [15] Holdaway, I.M., Rajasoorya, R.C. and Gamble, G.D. (2004) Factors Influencing Mortality in Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 667-674. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031199>
- [16] Melmed, S. (2019) Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 2551-2562. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1817346>
- [17] Shen, Y., Zhang, J., Zhao, Y., *et al.* (2015) Diagnostic Value of Serum IGF-1 and IGFBP-3 in Growth Hormone Deficiency: A Systematic Review with Meta-Analysis. *European Journal of Pediatrics*, **174**, 419-427. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2406-3>
- [18] Bowers, L.W., Rossi, E.L., Oâ Flanagan, C.H., *et al.* (2015) The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link. *Frontiers in Endocrinology*, **6**, Article 77. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00077>
- [19] Matsushita, M., Fujita, K., Hatano, K., *et al.* (2022) Connecting the Dots between the Gut—IGF-1—Prostate Axis: A Role of IGF-1 in Prostate Carcinogenesis. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 852382. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.852382>
- [20] Cao, Y., Nimptsch, K., Shui, I.M., *et al.* (2015) Prediagnostic Plasma IGFBP-1, IGF-1 and Risk of Prostate Cancer. *International Journal of Cancer*, **136**, 2418-2426. <https://doi.org/10.1002/ijc.29295>
- [21] González-Zuloeta Ladd, A.M., Liu, F., Houben, M.P.W.A., *et al.* (2007) IGF-1 CA Repeat Variant and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women. *European Journal of Cancer*, **43**, 1718-1722. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.04.026>

-
- [22] Hang, D., He, X., Kværner, A.S., *et al.* (2019) Plasma Biomarkers of Insulin and the Insulin-Like Growth Factor Axis, and Risk of Colorectal Adenoma and Serrated Polyp. *JNCI Cancer Spectrum*, **3**, pkz56. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz056>
- [23] Han, L., Zhang, G.F., Cheng, Y.H., *et al.* (2016) Correlations of Insulin-Like Growth Factor I and Insulin-Like Growth Factor I Receptor with the Clinicopathological Features and Prognosis of Patients with Colon Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **46**, 1-8. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyw137>
- [24] M'Hamdi, H., Baizig, N.M., El Hadj, O.E., *et al.* (2016) Usefulness of IGF-1 Serum Levels as Diagnostic Marker of Nasopharyngeal Carcinoma. *Immunobiology*, **221**, 1304-1308. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.05.008>
- [25] Juul, A., Scheike, T., Davidsen, M., *et al.* (2002) Low Serum Insulin-Like Growth Factor I Is Associated with Increased Risk of Ischemic Heart Disease: A Population-Based Case-Control Study. *Circulation*, **106**, 939-944. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000027563.44593.CC>
- [26] Hinojosa-Amaya, J.M., Varlamov, E.V., Yedinak, C.G., *et al.* (2021) Echocardiographic Findings in Acromegaly: Prevalence of Concentric Left Ventricular Remodeling in a Large Single-Center Cohort. *Journal of Endocrinological Investigation*, **44**, 2665-2674. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01579-4>
- [27] Ruidavets, J.B., Luc, G., Machez, E., *et al.* (2011) Effects of Insulin-Like Growth Factor 1 in Preventing Acute Coronary Syndromes: The PRIME Study. *Atherosclerosis*, **218**, 464-469. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.034>
- [28] De Lorenzo, A., Moreira, A.S.B., Souza, E.G., *et al.* (2016) Insulin-Like Growth Factor-1 in Early-Onset Coronary Artery Disease: Insights into the Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Cardiology*, **202**, 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.032>
- [29] Johnsen, S.P., Hundborg, H.H., Sørensen, H.T., *et al.* (2005) Insulin-Like Growth Factor (IGF) I, -II, and IGF Binding Protein-3 and Risk of Ischemic Stroke. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **90**, 5937-5941. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2088>
- [30] Kaplan, R.C., McGinn, A.P., Pollak, M.N., *et al.* (2007) Association of Total Insulin-Like Growth Factor-I, Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1), and IGFBP-3 Levels with Incident Coronary Events and Ischemic Stroke. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 1319-1325. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1631>
- [31] Saber, H., Himali, J.J., Beiser, A.S., *et al.* (2017) Serum Insulin-Like Growth Factor 1 and the Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*, **48**, 1760-1765. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016563>