

# Research Status and Progress of Insulin-Like Growth Factor-1

Bo Yang, Hongbin Xue, Fang Wang

Department of Plastic Surgery, Yan'an University Hospital, Yan'an University, Yan'an Shaanxi  
Email: 1125109123@qq.com

Received: Jun. 15<sup>th</sup>, 2019; accepted: Jul. 4<sup>th</sup>, 2019; published: Jul. 11<sup>th</sup>, 2019

---

## Abstract

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is a multifunctional cell proliferation regulator that is widely distributed in various tissues and plays an important role in the growth and development of individual cells. Studies have shown that IGF-1 plays an important role in related fields such as cardiovascular disease, diabetes and wound repair. The current research status and progress are reviewed, aiming to provide ideas and directions for further research of IGF-1.

## Keywords

Insulin-Like Growth Factor, Myocardial Infraction, Wound Repair, Progress, Review

---

# 胰岛素样生长因子-1的研究现状与进展

杨波, 薛宏斌, 王芳

延安大学, 延安大学附属医院烧伤整形外科, 陕西 延安  
Email: 1125109123@qq.com

收稿日期: 2019年6月15日; 录用日期: 2019年7月4日; 发布日期: 2019年7月11日

---

## 摘要

胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)是一种多功能细胞增殖调控因子, 广泛分布于各个组织当中, 在细胞的分化增殖个体的生长发育中具有重要的作用。研究表明, IGF-1在心血管疾病、糖尿病及创面修复等相关领域具有重要作用, 现将其研究现状与进展予以综述, 旨在为IGF-1的进一步研究提供思路与方向。

## 关键词

胰岛素样生长因子, 心肌梗死, 创面修复, 进展, 综述

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1): 是由 70 个氨基酸组成的小分子多肽, 相对分子质量约为 7500。广泛分布于各个组织当中, 主要分布在肝脏中, 其与 IGF-2、胰岛素及其受体一起构成了胰岛素样生长因子家族[1], 其对细胞生长和代谢具有多效作用。研究显示: 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)在心血管疾病、糖尿病及创面修复等相关领域具有重要作用[2] [3], 现将其研究现状与进展综述如下。

## 2. IGF-1 与心肌梗死

研究证实, 血浆中 IGF-1 水平与心血管疾病的发展密切相关。Lisa [4]通过实验证实, 在心肌梗塞中用胰岛素样生长因子-1(IGF-1)治疗显着增加循环血管生成生长因子如 IGF-1, VEGF 和 TGF $\beta$ , 从而防止心肌缺血。同样, Stavropoulou 等通过对冠状动脉梗塞后大鼠的模型研究发现, 在梗死后大鼠心肌梗塞后期(4 至 8 周), IGF-1Ea 和 MGF 表达在转录和翻译水平显著增加(均  $P < 0.05$ )。与假手术大鼠相比, 梗塞大鼠血清 IGF-1 水平的测量最初降低(24 小时至 1 周), 但在整个晚期实验期(4 至 8 周)保持不变。证实了心肌梗塞后心肌中 IGF-1 的表达增加[5]。Mavrommatis 等的研究发现, 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)次要同种型机械生长因子(MGF)的表达对细胞应激有反应。(MGF)E 结构域肽的施用可以提供调节局部组织 IGF-1 自分泌/旁分泌作用的手段, 以保护心脏功能, 防止细胞死亡和心脏中的病理性重塑[6]。

## 3. IGF-1 与糖尿病肾病

糖尿病肾病(T2DN)属于 II 型糖尿病(T2DM)严重的常见并发症, 病死率远高于单纯 T2DM。T2DN 主要见于糖尿病病史长血糖控制不佳伴有高血压的人群, 若不积极治疗, 最终导致尿毒症的发生。威胁患者生命。

沈宁阳等研究表明: IGF-1、VEGF、MCP-1 表达升高是糖尿病肾微血管病变发生的独立危险因素。老年糖尿病患者血清 IGF-1、VEGF、MCP-1 水平随尿蛋白增高而增高, 意味着血清 IGF-1、VEGF、MCP-1 水平可能与糖尿病患者肾功能发生及进展有密切关系[7]。朱虹等研究发现, IGF-1 与 DN 存在一定的关系, IGF-1 水平在 T2DN 患者中明显高于单纯的 T2DM 患者[8]。Li xiang [9]研究血清中胰岛素样生长因子-1(IGF-1), 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和血管内皮生长因子 165 (VEGF165)表达与发生发展的关系中发现。T2DN 患者血清 IGF-1, TNF- $\alpha$  和 VEGF165 的表达与尿白蛋白/肌酐比率(UALB/Cr)呈正相关(均  $P < 0.05$ )。随着 T2DN 的恶化, 血清 IGF-1, TNF- $\alpha$  和 VEGF165 的表达增加, T2DN 严重程度与血清 IGF-1, TNF- $\alpha$  和 VEGF165 浓度呈正相关。IGF-1 和 VEGF165 与 DN 的进展相关; 血清 IGF-1, TNF- $\alpha$  和 VEGF165 的表达水平升高可能加剧 T2DN。

此外, 张文川[10]等也通过实验证实, DN 患者病情程度和血清内 IGF-1 水平有密切联系, 并且认为

IGF-1 可作为预测糖尿病患者出现糖尿病肾病前期指标。

#### 4. IGF-1 与骨组织

IGF-1 是成骨细胞的促有丝分裂剂,可促进成骨细胞分化、增殖、募集。IGF-1 可与成骨细胞上的 IGF 受体结合直接作用于破骨细胞抑制胶原酶的合成,可不依赖促有丝分裂作用促进骨基质合成与矿化,影响骨代谢[11]。在骨的微环境中,软骨细胞可产生胰岛素样生长因子(IGF-1),并成为调节骨骼生长的重要生长因子[12]。在病理情况下,表达 IGF-1 的间充质干细胞能促进骨的矿化,从而促进骨折愈合,并且能增加骨折愈合部位的机械强度。

有研究表明,血清 IGF-1 的终身减少会影响骨骼的发育,导致骨骼变细;它们还与衰老期间皮质内骨重建减少和骨强度保持有关。在该研究中,将老年 WT C57BL/6J 雄性小鼠的骨表型与具有由 *igfals* 基因缺失(ALS 敲除(ALSKO))引起的血清 IGF-1 水平降低的 C57BL/6J 小鼠的骨表型进行了比较。在衰老过程中,WT 小鼠显示脂肪量增加并减少体重,而 ALSKO 小鼠具有稳定的体重和脂肪质量值。来自 WT 小鼠的股骨的骨骼分析显示骨髓区域的扩张和与皮质内重塑增加相关的皮质内孔隙的显著积累。相比之下,ALSKO 小鼠在 2 岁时仅表现出与年龄相关的皮质骨组织量的下降和最小的皮质内孔隙度。因此,与来自 ALSKO 小鼠的骨相比,来自 2 岁 WT 小鼠的股骨的机械测试显示强度明显高于 2 岁 ALSKO 小鼠[13]。

Gustavo A. Rico [13]单独或组合比较了 BMP-2, BMP-6 或胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的作用。用 15 nM IGF-1 和/或 6 nM BMP-2 或-6 处理小鼠前成骨细胞,并分析体外成骨标志物基因,增殖和碱性磷酸酶(ALP)活性的表达。结果表明,IGF-1 通常大大增强了 BMP 诱导的这些细胞的成骨分化,并且当与 BMP-6 组合时,培养物中的 ALP 活性高于 BMP-2。此外,将 25 pmole 的 IGF-1 和/或 10 pmole 的 BMP-2 或-6 加载到可吸收的胶原海绵上并将它们植入大鼠的异位骨形成模型中来体内测试这些治疗的成骨潜能。该研究显示,只有 BMP-6 能够在使用剂量下诱导骨形成,并且 IGF-1 的添加有助于植入物中矿化的增加。

因此,对于整形外科手术或骨组织工程方法,BMP-6 与 IGF-1 的组合可能是比 BMP-2 更好的替代方案。

#### 5. IGF-1 与创面修复

创面愈合涉及三个阶段,包括炎症,增殖和组织重塑[14]。创面愈合受多种因素影响,损伤的程度、组织再生能力、伤口有无坏死组织和异物及是否感染等因素决定修复的方式及时间,其中细胞增殖、创面细胞外基质的产生、细胞因子浓度的变化是创面修复的重要元素。IGF-1 由人生长激素(特别是肝脏)刺激,两者共同刺激骨骼软骨和骨骼生长[15]。它还可以刺激成纤维细胞,骨细胞和软骨细胞,并可能与 PDGF 一起发挥作用,增强表皮和真皮的生长。它与胰岛素样生长因子结合蛋白结合,在血液和组织中转运后与 I 型胰岛素样生长因子受体(IGF-IR)结合发挥作用。因此,IGF-1 对伤口愈合的影响取决于可用的游离 IGF-1 的量。

慢性伤口的特征在于伤口愈合和新生血管形成缺陷。增加新生血管生成可明显改善慢性伤口愈合。据报道,胰岛素样生长因子(IGF)-1 是角质形成细胞有丝分裂原,并且通过血管内皮生长因子(VEGF)依赖性途径诱导血管生成。Dai 等[16]使用新的离体人皮肤上伤口模型和糖尿病受损伤口愈合小鼠模型,通过假设 IGF-1 (Ad-IGF-1)的腺病毒过表达将通过 VEGF 依赖性途径增强伤口愈合和诱导血管生成。在人体外器官培养中,与磷酸盐缓冲盐水相比,腺病毒载体在细胞毒性方面没有表现出任何显著差异。Ad-IGF-1 过表达显著增加基底角质形成细胞迁移,对上皮间隙闭合没有显著影响。Ad-IGF-1 伤口的毛细血管密度显著增加。与对照相比,Ad-IGF-1 样品中的 VEGF 水平没有影响。在糖尿病受损小鼠伤口中,Ad-IGF-1 过表达显著改善上皮间隙闭合和肉芽组织,具有致密的细胞浸润。与对照治疗相比,Ad-IGF-1 也增加了

毛细血管密度, 伤口 VEGF 水平没有显著差异。在两个不同的模型中, 证明了腺病毒介导的基因转移。IGF-1 通过 VEGF 非依赖性途径导致伤口愈合增强并诱导血管生成。说明 IGF-1 对血管生成影响的潜在机制可能有助于为慢性伤口或以新血管形成缺陷为特征性疾病产生新的治疗方法。

## 6. 前景与展望

综上所述, IGF-1 多功能细胞增殖调控因子, 对促进心血管疾病糖尿病骨骼疾病的痊愈具有重要的意义; 值得注意的是, 创面愈合是一个复杂且精密的过程。我们当前的认知和层次远远不够, 仍需要研究。另外, 血管生成过程复杂, IGF-1 不是唯一促进血管生成的因子, 与其他促血管生成因子的关系仍需要研究和关注。IGF-1 在人体内分布广泛, 采用促进或抑制 IGF-1 表达的方法治疗临床相关疾病的同时, 亦有可能损害人体正常组织的生理功能, 出现各种不良反应, 如何避免此类副作用仍需进一步深入研究探讨。

## 参考文献

- [1] 吴凤娇, 母迷迷, 何晶, 等. 胰岛素样生长因子 1 对小鼠肺泡上皮细胞吞噬功能和白细胞介素 10 产生的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(3): 253-257.
- [2] 王晓敏, 吴柱国, 李涛. 胰岛素样生长因子 1 在糖尿病性心血管疾病中的研究进展[J]. 广东医学, 2019, 40(7): 1025-1030.
- [3] 刘诚, 熊清华, 付劲松, 等. 负载优化配比血小板源性生长因子-BB 和胰岛素样生长因子-1 纳米微球脱细胞人工真皮用于小鼠皮肤创面修复的研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(11): 1590-1594.
- [4] Lisa, *et al.* (2011) Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Reduces Ischemic Changes and Increases Circulating Angiogenic Factors in Experimentally—Induced Myocardial Infarction in Rats. *Vascular Cell*, **3**, 13. <https://doi.org/10.1186/2045-824X-3-13>
- [5] Stavropoulou, A., Halapas, A., Sourla, A., *et al.* (2009) IGF-1 Expression in Infarcted Myocardium and MGF E Peptide Actions in Rat Cardiomyocytes *in Vitro*. *Molecular Medicine*, **15**, 127-135. <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00012>
- [6] Mavrommatis, E., Shioura, K.M., Los, T., *et al.* (2013) The E-Domain Region of Mechano-Growth Factor Inhibits Cellular Apoptosis and Preserves Cardiac Function during Myocardial Infarction. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **381**, 69-83. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1689-4>
- [7] 沈宁阳, 郭红伟, 赵萍. 血清 IGF-1、VEGF、MCP-1 水平与老年糖尿病肾病患者肾微血管病变的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(6): 614-617.
- [8] 朱虹, 刘畅, 赵贵辛. 血清 IGF-1 水平与糖尿病肾病病变程度的关系[J]. 山东医药, 2013, 53(17): 47-49.
- [9] Li, X., Wu, T.-T., Chen, J. and Qiu, W. (2017) Elevated Expression Levels of Serum Insulin-Like Growth Factor-1, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Vascular Endothelial Growth Factor 165 Might Exacerbate Type 2 Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Investigation*, **8**, 108-114. <https://doi.org/10.1111/jdi.12542>
- [10] 张文川. IGF-1 与 DN 关系及 IGF-1 对糖尿病肾病临床作用机制分析[J]. 河北医药, 2019, 41(6): 910-912, 916.
- [11] Courtland, H.W., Kennedy, O.D., Wu, Y., *et al.* (2013) Low Levels of Plasma IGF-1 Inhibit Intracortical Bone Remodeling during Aging. *Age*, **35**, 1691-1703. <https://doi.org/10.1007/s11357-012-9469-8>
- [12] 张醇, 梁华平. 胰岛素样生长因子 I 及其与炎症关系的研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2012, 13(4): 241-244.
- [13] Rico-Llanos, G.A., Becerra, J. and Visser, R. (2017) Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Enhances the Osteogenic Activity of Bone Morphogenetic Protein-6 (BMP-6) *in Vitro* and *in Vivo*, and Together Have a Stronger Osteogenic Effect than When IGF-1 Is Combined with BMP-2. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **105**, 1867-1875. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36051>
- [14] Xu, P., Fu, X., Xiao, N., *et al.* (2017) Involvements of  $\gamma\delta$ T Lymphocytes in Acute and Chronic Skin Wound Repair. *Inflammation*, **40**, 1416-1427. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0585-6>
- [15] Guler, H., Zapf, J., Scheiwiller, E., *et al.* (1988) Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor I Stimulates Growth and Has-Distinct Effects on Organ Size in Hypophysectomized Rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **85**, 4889-4893. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.13.4889>
- [16] Dai, C., Lina, S., *et al.* (2016) Insulin-Like Growth Factor 1 Regulates Growth of Endometrial Carcinoma through Pi3k Signaling Pathway in Insulin-Resistant Type 2 Diabetes. *American Journal of Translational Research*, **8**, 3329-3336.

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网首页：<http://cnki.net/>，点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”，跳转至：<http://scholar.cnki.net/new>，搜索框内直接输入文章标题，即可查询；  
或点击“高级检索”，下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版：<http://www.cnki.net/old/>，左侧选择“国际文献总库”进入，搜索框直接输入文章标题，即可查询。

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)