

## 《现代医院》杂志栏目

- |         |       |
|---------|-------|
| 现代化纵论   | 专业技术篇 |
| 学科进展    | 论著·论述 |
| 实验与应用研究 | 临床经验  |
| 传统医学    | 医技诊疗  |
| 临床药学    | 护理技术  |
| 心理医学    | 医改实践  |
| 质量管理    | 应急管理  |
| 文化建设    | 人力资源  |
| 后勤支持    | 信息服务  |
| 社区卫生服务  | 预防保健  |
| 医师手记    | 港澳台链接 |
| 科技新知    | 辞海查新  |
| 院刊集锦    | 医院采撷篇 |

## 杂志社服务电话

020—83310901  
83310902

## 历年期刊

更多>>

- 2010年9月第10卷第9期
- 2010年8月第10卷第8期
- 2010年7月第10卷第7期
- 2010年6月第10卷第6期
- 2010年5月第10卷第5期
- 2010年04月第10卷第4期



文章检索

文章标题  所有栏目  关键字

## 胰岛素样生长因子- I 受体与糖尿病足溃疡的相关性研究

[ 作者: 秦庆新 肖正华 谢晓斌 ] 来源: 本站原创 阅读量: 223

(广州医学院附属广州市第一人民医院内分泌内科 广东省广州市 510180)

**【摘要】** 目的 探讨胰岛素样生长因子- I (Insulin-like growth factor- I, IGF- I) 受体两亚基 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) 在糖尿病足患者 (DF组) 足溃疡创面、单纯糖尿病患者 (DM组) 皮肤和非糖尿病患者 (NC组) 正常皮肤, 中的分布和表达特征, 旨在阐明其表达水平变化与糖尿病足溃疡创面的内在联系。方法 DF组30例, DM组23例, NC组25例, 用免疫组织化学观察其足部组织的IGF- I  $\alpha$ 、IGF- I  $\beta$  的表达。结果: 在IGF- I  $\alpha$ 和IGF- I  $\beta$  的阳性细胞率和表达强度上, DM组较NC组表达减弱 ( $P < 0.05$ ), DF组较DM组表达进一步减弱 ( $P < 0.05$ )。结论 糖尿病足患者足溃疡创面IGF- I  $\alpha$ 和IGF- I  $\beta$  表达减少, 提示IGF- I  $\alpha$ 和IGF- I  $\beta$  的表达下调可能参与了糖尿病足的发病。

Correlation of insulin-like growth factor- I receptors and Diabetic Foot

Qin qing-xin, Xiao zheng-hua, Xie xiao-bin. Department of endocrinology Guangzhou the First Municipal People' s Hospital, Guangzhou City, Guangdong Province. 510180

**【Abstract】** Objective In this study, we will investigate the distribution and expression characteristics of IGF- I two receptors ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) in diabetic foot-ulcer, diabetic patients' normal skin and non-diabetic skin to clarify the connection between their expression and diabetic foot ulcer. . . Methods: 30 diabetic foot (DF) patients, 23 diabetic patients without diabetic foot (DM), and 25 normal subjects (NC) were chosen, the expression of IGF- I  $\alpha$  & IGF- I  $\beta$  were measured. by immunohistochemical SP method. Results The expression intensity in DM group decreased than in NC group ( $P < 0.05$ ). The expression intensity in DF group decreased than further in the DM group ( $P < 0.05$ ). Conclusions It prompts that the decreased expression of IGF- I  $\alpha$  and IGF- I  $\beta$  were involved in the occurrence and development of DFUs.

**【Key words】** Insulin like growth factor I; Insulin like growth factor I Receptor  $\alpha$  and  $\beta$ ; Diabetic foot ulcers.

糖尿病足部溃疡是糖尿病的严重慢性并发症之一, 糖尿病足的发病是多种因素综合作用的结果。近几年国内外对胰岛素样生长因子- I 的研究论文很多, 据徐静等的临床研究发现: 糖尿病足患者血清 IGF-1水平显著低于糖尿病患者和健康成人水平 (1)。本文将探讨IGF- I 的受体IGF- I  $\alpha$ 、IGF- I  $\beta$  两亚基在糖尿病足溃疡创面组织中的定位、含量变化和表达特征及是否与血清 IGF-1水平降低存在相关联系, 旨在阐明其表达水平变化与糖尿病足溃疡创面的内在联系。

### 1 对象和方法

#### 1.1 研究对象

糖尿病足溃疡患者30例 (DF组), 其中男性16例, 女性14例。按Wagner分类标准在2级12例, 3级

18例。患者年龄为:  $58 \pm 8.5$ 岁, 其空腹血糖 (FBG):  $9.5 \pm 1.8$ mmol/l, 餐后2小时血糖 (P2BG):  $14.6 \pm 2.4$ mmol/l, 糖化血红蛋白 (HbA1C):  $9.2 \pm 1.4\%$ ; 糖尿病足部溃疡的病程均在4周以上。单纯糖尿病手术患者23例 (DM组), 男14例, 女9例, 年龄  $61.6 \pm 8.5$ 岁, 糖尿病病程为  $5.94 \pm 5.60$ 年。对照组为非糖尿病非感染手术患者25例 (CN组), 平均年龄  $60.6 \pm 9.8$ 岁, 其中男13例, 女12例。DF组和DM组都符合1999年WHO糖尿病诊断标准, 均为2型糖尿病。入选的对照组、单纯糖尿病组和糖尿病足病组年龄、性别无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。入选对象排除标准: ①伴有严重的创伤, 炎症急性期; ②严重的心肝肾脏疾病, 难以控制的高血压; ③三月内发生糖尿病急性并发症; ④其他疾病引起的周围血管病变和周围神经病变; ⑤精神疾病, 其他代谢性疾病。1.2 样本的采集与研究方法 1.2.1 足部组织标本的获取: 糖尿病足病组清创换药过程中或手术中取病变交界部位皮肤组织, 单纯糖尿病组、对照组均取手术切缘皮肤全层, 组织大小均为  $1 \times 1$ cm<sup>2</sup>, 厚度约2mm~3mm。标本立即用10%的福尔马林固定24小时, 脱水, 包埋, 制备石蜡切片, 至少3张, 厚度4 $\mu$ m, 1张行常规HE染色, 另外2张分别行IGF- I  $\alpha$ 抗体、IGF- I  $\beta$ 抗体免疫组织化学染色。在400倍光镜下观察免疫组化结果。1.2.2 细胞IGF- I  $\alpha$  (+)、IGF- I  $\beta$  (+) 阳性指数测定及表达强度细胞阳性指数测定: 低倍镜下分别选取IGF- I  $\alpha$  (+)、IGF- I  $\beta$  (+) 细胞最密集区, 然后在400倍视野下计数5个视野中上皮细胞数和阳性细胞数, 以阳性细胞占上皮细胞的百分率来表示其阳性指数, 由两人完成, 采用双盲计数, 差异超过10%以上, 则需重新计数。按细胞免疫组化染色着色深浅打分: 无色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分。按阳性细胞率打分: 无阳性细胞为0分, 阳

性细胞率 ≤10%为1分, 11%~50%为2分, ≥51%为3分。细胞表达强度(2)判断参照Fromowitz等方法, 为染色强度与阳性细胞率的乘积: 0~2分为(-), 3~4分为(+), 5~7分为(++), 8~9分为(+++)。

1.3 统计学分析方法 用SPSS13.0统计软件进行统计学处理, 阳性指数表示为( ), 阳性率资料组间采用单因素方差分析, 表达强度采用非参数分析中的卡方检验进行分析。P<0.05为差异有显著性。

2 结果

2.1 皮肤IGF- I Rα免疫组织化学染色结果判定 IGF- I Rα免疫组织化学染色, 上皮细胞胞浆和胞膜内有棕黄色颗粒为阳性。IGF- I Rα蛋白分布于表皮细胞和少量成纤维细胞的细胞膜上。(3种皮肤组织的IGF- I Rα免疫组织化学染色结果见下图所示, 400倍光镜下观察) 非糖尿病正常皮肤 单纯糖尿病皮肤 糖尿病足溃疡患者溃疡创面皮肤

2.2 皮肤IGF- I Rβ免疫组织化学染色结果判定 IGF- I Rβ免疫组织化学染色, 上皮细胞胞浆和胞膜内有棕黄色颗粒为阳性。IGF- I Rβ蛋白的阳性细胞主要存在于表皮细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的细胞膜上。(3种皮肤组织的IGF- I Rβ免疫组织化学染色结果见下图所示, 400倍光镜下观察) 非糖尿病正常皮肤 单纯糖尿病皮肤 糖尿病足溃疡患者溃疡创面皮肤

2.3 比较IGF- I Rα、IGF- I Rβ在3种皮肤中表达的阳性指数: 表1 各组皮肤组织中IGF- I Rα和IGF- I Rβ表达的阳性指数比较(%)

组别	例数	IGF- I Rα	IGF- I Rβ
NC组	25	75.53±16.25	73.78±15.46
DM组	23	46.23±13.67	50.43±12.61
DF组	30	15.73±8.16	18.42±9.83

注: IGF- I Rα: NC组与DM组比较, P<0.05; DF组与DM组比较, P<0.05。IGF- I Rβ: NC组与DM组比较, P<0.05; DF组与DM组比较, P<0.05。在NC组、DM组和DF组皮肤组织中, IGF- I Rα和IGF- I Rβ的细胞阳性指数差异有显著性, 单纯糖尿病组较对照组表达减弱(P<0.05), 糖尿病足溃疡组较单纯糖尿病组表达进一步减弱(P<0.05)。

2.4 比较IGF- I Rα和IGF- I Rβ在3种皮肤中的表达强度: 表2 各组皮肤组织中IGF- I Rα和IGF- I Rβ的表达强度比较(例数)

组别	例数	IGF- I Rα	IGF- I Rβ
NC组	25	3 22 4 21	3 22 4 21
DM组	23	7 16 9 14	7 16 9 14
DF组	30	21 9 22 8	21 9 22 8

注: IGF- I Rα: NC组与DM组比较,  $\chi^2=4.020$ , P<0.05; DF组与DM组比较,  $\chi^2=8.627$ , P<0.05。IGF- I Rβ: NC组与DM组比较,  $\chi^2=4.385$ , P<0.05; DF组与DM组比较,  $\chi^2=6.764$ , P<0.05。在NC组、DM组和DF组皮肤组织中, IGF- I Rα和IGF- I Rβ的细胞表达强度差异有显著性, 单纯糖尿病组较对照组表达减弱(P<0.05), 糖尿病足溃疡组较单纯糖尿病组表达进一步减弱(P<0.05)。

3. 讨论 糖尿病足部溃疡是糖尿病的严重慢性并发症之一, 最为常见的后果是慢性溃疡, 常常引起截肢, 从而致残致死。全球1.5亿糖尿病患者中有15%会在生命的某一阶段发生糖尿病足部溃疡, 糖尿病足溃疡患者的死亡率为29%(3)。IGF- I是一种受生长激素调节的单链多肽, 与胰岛素原高度同源。IGF- I能诱导碱性成纤维细胞生长因子等其细胞因子表达, 促进纤粘连蛋白、聚葡萄糖胺和胶原等胞外基质的合成和分泌, 影响创面修复后组织的改建(4)。胰岛素样生长因子-1受体(IGF- I R)广泛表达于多种类型的细胞表面, 它介导胰岛素样生长因子-1的生物活性, 可促进机体的蛋白质和核酸DNA的合成以及碳水化合物代谢, 与细胞生长分化(5)。人IGF- I R是一种跨膜蛋白, 成熟的IGF- I R是由两个α亚单位和两个β亚单位通过二硫键结合而形成的四聚体。α亚单位位于细胞外, 具有配基结合区, 而β亚单位由跨膜区、ATP结合位点和酪氨酸激酶活性区组成。IGF- I与α亚基特异性结合, 引起β亚基上酪氨酸残基自身磷酸化后, 通过激活磷脂酰肌醇信号通路, 促进细胞增殖, 诱导细胞分化, 加速伤口愈合(6)。因此, 研究IGF- I R两亚基在糖尿病足溃疡创面组织中的定位、含量变化和表达特征对探讨慢性难愈性溃疡发生机制具有重要意义。本研究以糖尿病足溃疡创面皮肤为研究对象, 通过进行免疫组化染色观察, 研究结果发现: 在糖尿病足溃疡创面IGF- I受体的蛋白含量明显低于正常皮肤组织及单纯糖尿病皮肤组织。IGF- I作为一种重要的神经营养因子, 能改善糖尿病神经病变, 影响创面修复后组织的改建, 糖尿病足溃疡创面IGF- I Rα和IGF- I Rβ表达减少, 和生物活性的降低, 影响IGF- I细胞因子引起的信号传递和核内目的基因表达(7)。可能引起神经细胞正常生理再生障碍和病理损伤后修复不良, 进而导致了糖尿病足的发生与发展, 导致创面修复失控形成慢性难愈性溃疡。皮肤组织的生长、维持和修复都需要IGF- I R参与, 因此提高细胞膜上细胞因子受体含量和活性是治疗和促进创面愈合的生物学依据之一。由于细胞因子与其受体间的信号传递过程十分复杂, 要阐明这一机制还需要作进一步研究。希望通过生长因子类基因工程药物的研究和应用, 最终提高糖尿病足部溃疡创面的愈合质量。【参考文献】[1] 徐静, 张春虹, 王俊宏, 等。胰岛素样生长因子-1与糖尿病下肢血管病变的关系[J] 西安交通大学学报(医学版) 2007; 08 VOL. 28 NO. 4: 434-450 [2] Fromowitz FB, Viola MV, Chao S, et al, Res p21 expression in the progression of breast cancer. Hum Pathol, 1987, 18: 128-1275 [3] Gulam-Abbas Z, Lutale JK, Morbach S. Clinical outcome of diabetes patients hospitalized with foot ulcers, Dar es Salaam, Tanzania[J]. Diabet Med, 2002, 19(7): 575-9 [4] OHTSURU A, YOSHIMOTO H, ISHIHARA H, et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor axis and increased invasion activity of fibroblasts[J]. Endocr J, 2002, 47(1): 41-44 [5] 王俊宏, 潘世扬。胰岛素样生长因子-1受体与细胞凋亡信号传导[J]. 国外医学·生理、病理科学与临床分册。2002年10月第22卷第5期: 445-447 [6] CHAHARY A, SHEN YJ, WANG R, et al. Expression and localization of insulin-like factor-1 in normal and post-burn hypertrophic scar tissue in huama[J]. Mol Cell Biochem, 1998, 83(1): 1-9 [7] 陈伟, 付小兵, 等。胰岛素样生长因子及其受体在难愈性溃疡组织中的表达特征[J]. 中国临床康复。2002年10月第6卷第20期: 3027-3028。