

• 综述 •

胰岛素样生长因子 I 与颅内肿瘤的关系及研究进展

李中振 战华 王宁 田荣振 梁鹏

【摘要】 IGF-1 是生长激素诱导代谢与合成作用的内分泌介质, 也可通过旁分泌与自分泌方式产生并作用于细胞, 通过多种信号转导通路调节细胞生长、分化、转化和凋亡, 如 IGF-1 异常增高或调节过程失调将促使细胞增殖失控进而导致恶变。IGF-1 在神经系统中具有促进神经系统发育、抗凋亡等作用, 另一方面则与胶质瘤、脑膜瘤、垂体瘤的发生发展有着密切的联系, 其与颅内肿瘤级别关系及作为基因治疗的新靶点逐渐得到更多的研究和关注。

【关键词】 胰岛素样生长因子 I; 脑肿瘤

Progress and IGF-1 relationship with intracranial tumors Li Zhong-zhen, ZHAN Hua, WANG Ning, TIAN Rong-zhen. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: ZHAN Hua, Email: yqg640101@sina.com

【Abstract】 IGF-1, as a kind of endocrine medium, is associated with the effect of GH-induced metabolism and synthesis, it can be produced by cells through paracrine and autocrine manner, by a variety of signal transduction pathways that regulate cell growth, differentiation, transformation and apoptosis, such as IGF-1 abnormal increase or adjustment process will lead to uncontrolled cell proliferation disorders leading to malignant transformation. IGF-1 can play a role in anti-apoptosis and promoting the development of nervous system, on the other hand, IGF-1 has a close relationship with origination and development of gliomas, meningiomas and pituitary adenomas. Its level of relations with intracranial tumors and as new target for gene therapy research and gradually get more attention.

【Key words】 Insulin-like growth factor I; Brain neoplasms

胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 是胚胎发育期中枢神经系统重要的生长调控因子, 包括 IGF-1 和 IGF-2 两种。现在研究已证实 IGF-1 与前列腺癌、乳腺癌、结肠癌及肺癌等恶性肿瘤的发病率呈明显正相关。近年来 IGF 系统与中枢神经系统肿瘤的关系日益受到关注。本文通过总结最新有关于 IGF-1 在颅脑肿瘤方面的文献, 探讨展望 IGF-1 与中枢神经系统肿瘤的关系及研究前景。

一、IGF-1 理化性质及功能

IGF 系统由两种生长因子, 两种受体, 多种结合蛋白和蛋白酶组成。从 1957 年 Salmon 和 Daughaday 研究生长激素的过程中首先意识到胰岛素样生长因子的存在, 到 1978 年人们将 IGF-1、IGF-2 纯化, 再到今日各专业广泛的研究, IGFs 因其在促进细胞增殖及生长的作用, 日益受到研究者的重视。IGF-1 即胰岛素样一号生长因子, 是一种在分子结构上与人类胰岛素原的结构和功能约 50% 相似的多肽蛋白质, 是由 70 个氨基酸

组成的单链碱性蛋白, 其分子量 7649 Da, 结构中含有 3 个二硫键。人类 IGF-1 基因含 5 个外显子、4 个内含子, 定位于 12 号染色体。作为细胞增殖的多功能调控因子, IGF-1 通过 IGF-1R 在人类胚胎期及出生后生长发育各时期均发挥着广泛的生物学作用。在胚胎期, 虽然 IGF-2 起促进生长发育的主要作用, 但 IGF-1 被证明也可通过增加早期胚胎形成囊胚的比例来提升哺乳动物胚胎的生存率, 其具体作用包括保证胚胎正常生长^[1-2], 及在胚胎异常生长时应对热休克、氧化应激、肿瘤坏死因子- α 和毒性等不利因素^[3-5]。出生后, IGF-1 主要由肝细胞合成和分泌进入血液循环系统, 进而作用于各器官发挥其生物学效应, 其他组织器官也可通过自分泌产生少量 IGF-1。

二、IGF-1 在中枢神经系统中的作用

大脑的发展发生包括神经胚形成、神经发生、分化成神经元和神经胶质神经元, 迁移, 树突和轴突生长, 突触发生和髓鞘形成等许多特定环节, 而几乎每个阶段 IGF-1 均发挥着促进神经系统生长的作用。早于 1988 年既有学者通过转基因小鼠实验研究得出 IGF-1 可促进脑组织发育及髓鞘形成^[6]。后续大量研究进一步发现 IGF-1 对大脑生长的促进之所以体现出大脑重量和体积的增大, 其具体作用为促进神经元增殖, 星形胶质细胞数增多, GFAP 表达, 髓鞘形成及组蛋白 H3 和 H4 乙酰化等多方面^[7-8]。相反研究亦证实, 在敲除 IGF-1 基因后小鼠大脑的发育较正常对照组受到明显抑制^[9]。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.23.135

基金项目: 黑龙江省自然科学基金 (D201081); 哈尔滨市青年科技创新人才研究专项基金资助项目 (2009RFQXS018)

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科 (李中振、战华、王宁); 哈尔滨市第一医院神经外科 (田荣振); 哈尔滨医科大学附属第三医院神经外科 (梁鹏)

通讯作者: 战华, Email: jam8091@126.com

三、IGF-1的传导通路及其在肿瘤发生中的作用

IGF-1和大部分IGF-2均通过IGF-1R介导发挥作用,而IGF-1R则在多种组织细胞中广泛表达,IGF-1作用于IGF-1R后能引起后者构象改变,这导致了IGF-1R中 β 亚单位中酪氨酸自身磷酸化及转磷酸化,最终引起IGF-1R受体底物IRS、CRK及SHK的聚集及磷酸化,其中起主要作用的IRS在被磷酸化后分别与两种蛋白质结合启动两条信号传导通路,即与磷脂酰肌醇3-激酶结合启动PI3K-AKT-mTOR信号级联通路和与生长因子受体结合蛋白2结合启动MAPK/Ras-Raf-Erk通路,进而实现促进细胞增殖、减少细胞凋亡、促侵袭及促血管生成的作用(图1)。

基于IGF-1的上述作用通路及功能,过度增高的IGF-1在肿瘤组织的发生中也发挥着促进肿瘤生长、抗肿瘤细胞凋亡及增强肿瘤组织侵袭性的作用,其中抗凋亡作用主要通过PI3K-AKT-mTOR实现,而促血管生成作用主要通过上调促血管生成因子(VEGF)完成^[10]。目前,许多流行病学研究已经表明,循环中IGF-1水平异常升高与前列腺癌、乳腺癌、结肠癌及肺癌等恶性肿瘤的发病率呈明显正相关。

四、IGF-1与颅内肿瘤的关系及研究进展

IGF-1作为胚胎期中枢神经系统发育的重要调控因子,在人类脑组织发育生长中有着重要且不可替代的作用,然而,事物往往具有两面性,最近研究显示IGF-1在颅内肿瘤的发生发展中亦起到相当的作用,随研究的增多和研究层面的不断深入,近年来,IGF-1与颅内肿瘤的关系逐渐成为神经外科医生的研究重点。

1. IGF-1与胶质瘤:胶质瘤是中枢神经肿瘤中发病率最高的肿瘤,包括星形细胞瘤,胶质母细胞瘤,少枝胶质细胞瘤,混合胶质瘤等。其中多形性胶质母细胞瘤(GBM)是最常见且激进的胶质瘤,肿瘤位于皮质下,呈浸润性生长,波及范围广,常侵袭脑组织深部重要结构,目前治疗主要为手术尽量切除后进行化疗和放射治疗等综合治疗,该病预后差,较易复发。当前研究累积的数据显示胰岛素样生长因子系统在胶质母细胞瘤进展中起着非常重要的作用。例如,有研究显示当体内或者体外实验中胶质母细胞瘤C6细胞系IGF-1R低表达时,其生长呈现抑制状态^[11],另外一项研究中用IGF-1R抑制剂鬼臼苦素作用于IGF-1R可通过减少蛋白激酶激活而达到抑制细胞生长的目的^[12]。研究显示IGF-1这种促生存的作用可能与其增加bcl2的表达有关^[13]。GBM之所以表现出对肿瘤浸润及促血管生成的特性也被认为与IGF系统有关,有研究显示肿瘤血管周围细胞中IGF-1R具有更高的表达性。可见,IGF-1R与胶质瘤有着密切的关系,如我们所知,IGF-1通过IGF-1R介导发挥其作用,那么,IGF-1与胶质瘤的发生发展又有怎样的关系呢?Nordqvist等^[14]运用免疫组化法发现10例胶质瘤患者中有7例存在IGF-1表达,其表达强度与胶质瘤恶性程度密切相关,国内相关研究报道也通过免疫组化证实IGF-1在胶质瘤中确有高于正常脑组织的表达率且与胶质瘤恶性程度正相关^[15]。而在美国的一项研究中,研究者用PCR检测胶质瘤五个细胞系D54、SNB-19、U87、U251及U373中IGF-1的mRNA表达,结果显示五个细胞系中均未有IGF-1的表达,而IGF-1R表达却均为阳性^[16],这个结果

说明胶质瘤中可能并没有自分泌产生IGF-1。张正保等^[17]采用双抗体一步夹心法检测40例胶质瘤患者术前及术后血清中IGF-1的水平,证实高级别胶质瘤组中IGF-1水平明显高于低级别组,且具有统计学意义。鉴于以上研究我们基本可以得出这样一个结论,IGF-1在胶质瘤发生中确实有一定作用,并可能与胶质瘤级别存在一定程度正相关,但是胶质瘤肿瘤本身却很可能并不能自分泌产生胰岛素样生长因子,肿瘤内免疫组化染色检测到的高水平IGF-1很可能为外周循环系统中浓度异常的IGF-1转运而来。为证实这一结论我们尚需对人脑胶质瘤组织标本进行进一步研究。在胶质瘤的基因治疗方面,大量研究证实在使用IGF-1抑制剂或种植反义IGF-1基因后,胶质瘤的生长受到抑制^[18-19]。因此,IGF-1在胶质瘤的发生发展中的作用可以肯定,并可作为胶质瘤基因治疗的靶点。

2. IGF-1与脑膜瘤:脑膜瘤发病率仅次于胶质瘤,是颅内发病率最高的良性肿瘤,主要起源于蛛网膜细胞,亦有少部分起源于硬膜成纤维细胞和软脑膜细胞。脑膜瘤多分布于矢状窦、大脑镰旁、鞍结节、筛板、桥小脑角区及小脑幕等部位,与蛛网膜细胞分布情况一致。作为良性肿瘤,其生长缓慢,多呈局灶性生长,多数可通过手术切除治愈,但也有部分脑膜瘤具有恶性肿瘤的生长形态,可以发生转移。按照病理表现,WHO将脑膜瘤分为三级,即良性脑膜瘤(I级)、不典型性脑膜瘤(II级)、间变性或恶性脑膜瘤(III级)。目前关于IGF-1与脑膜瘤关系的相关研究尚较少,国内武海龙等^[20]对42例脑膜瘤用免疫组化法检测其中IGF-1含量,其中有31例表达阳性,总阳性率为73.8%,且统计学分析表明IGF-1表达强度随脑膜瘤病理分级的升高而增加($P < 0.05$)。国外也有研究表明IGF-1可以促进脑膜瘤由良性向恶性方向的进展^[21]。

3. IGF-1与垂体瘤:垂体瘤是最为常见的鞍区肿瘤,其在颅内肿瘤中的发病率仅次于上述两种肿瘤位居第三位。垂体瘤的分类多种多样,根据肿瘤的分泌功能,垂体瘤可分为生长激素型、泌乳素型、促肾上腺皮质激素型、促甲状腺素型、混合型及无功能型等。按照肿瘤生长状态,垂体瘤又分为侵袭性和非侵袭性,其中侵袭性垂体瘤表现出向周围硬脑膜、颅骨、海绵窦等侵袭性生长的恶性肿瘤特性,手术切除困难、易复发。作为生长激素诱导代谢与合成作用的内分泌介质,IGF-1与肢端肥大症得到广泛的研究,患者血清中GH及IGF-1水平过高被认为是肢端肥大症诊断的重要指标,内分泌学者研究认为过高的IGF-1水平与肢大患者高血压发生有密切关系^[22],控制血清GH及IGF-1水平在正常范围内被认为是治疗肢端肥大症的重要手段。在GH型垂体腺瘤细胞中,IGF-1被证实可以调节抑制生长激素的分泌及其mRNA的表达^[23],这说明在GH基因表达的过程中IGF-1起着调控作用。前文已述及在胶质瘤及脑膜瘤中均检测到IGF-1水平的异常增高且与肿瘤级别正相关,那么,在表现出恶性肿瘤特性的侵袭性垂体瘤中,IGF-1有无异常增高?德国的一项研究中18例泌乳素型垂体腺瘤中均检测到高水平的IGF-1,明显高于无功能腺瘤组。另外一项研究中研究者用real-time PCR测试103例冷冻肿瘤组织中垂体瘤转化基因(PTTG)、IGF-1及碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的

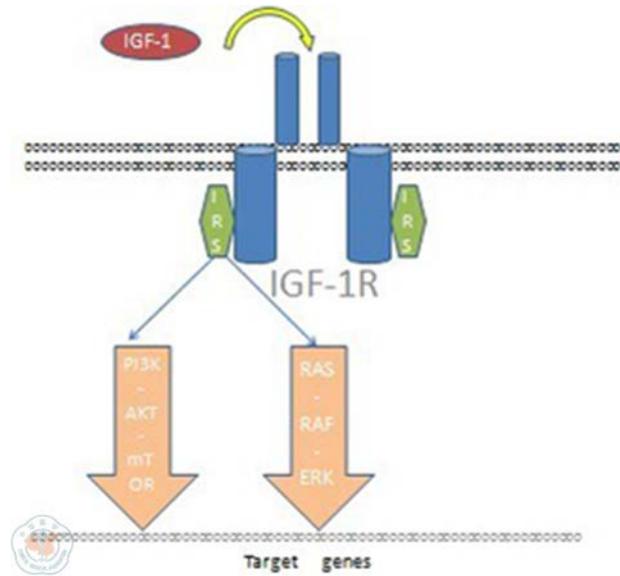


图1 IGF-1生物学作用传导通路简单示意图

mRNA 表达情况, 得出 IGF-1 在垂体瘤中有表达且与 PTTG 的表达呈正相关^[24]。李旭等^[25]研究得出垂体瘤患者血清中存在 IGF-1 高表达, 侵袭性组较非侵袭组明显增高且具有统计学差异。另外一项关于胶质瘤的体外实验得出结论, IGF-1 可以在一定浓度内以量效的方式上调胶质瘤 C6 细胞系中 PTTG 的表达^[26]。而 IGF-1 在垂体瘤中表达情况、肿瘤细胞能否自分泌产生 IGF-1 促进肿瘤的生长、IGF-1 与垂体瘤侵袭性方面有无关联, 均需要进一步研究证实。

五、展望

IGF-1 作为一个已被人们熟知的生长因子, 在促进细胞增殖、分化、转化及抗凋亡方面的作用已被认可, 然而, 由于组织间表达水平的差异性, 其在各肿瘤中的作用强度并不相同, 国内外研究结果亦有差异, 笔者认为 IGF-1 在各肿瘤中的作用强度及发挥功能传导途径的详细问题尚需相关专业研究人员进一步研究确定。IGF-1 在中枢神经系统中的“亦正亦邪”的作用, 使得近年来关于 IGF-1 在中枢神经系统肿瘤中的研究日益受到神经外科乃至神经内科医生的关注, 其在抗肿瘤基因治疗方面的靶点作用逐渐成熟体现, 相信随着研究的深入, IGF-1 在颅脑肿瘤中的具体作用及用于基因治疗的价值将逐步呈现在我们面前。

参 考 文 献

[1] Lima PF, Oliveira MA, Santos MH, et al. 2006. Effect of retinoids and growth factor on *in vitro* bovine embryos produced under chemically defined conditions. *Ani Reprod Sci*, 2006, 95: 184-192.

[2] Sirisathien S, Hernandez-Fonseca HJ, Brackett BG. Influences of epidermal growth factor and insulin-like growth factor-I on bovine blastocyst development *in vitro*. *Ani Reprod Sci*, 2003, 77: 21-32.

[3] Jousan FD, Hansen PJ. Insulin-like growth factor-I promotes resistance of bovine preimplantation embryos to heat shock through actions independent of its anti-apoptotic actions requiring PI3K signaling. *Mol Reprod Dev*, 2007, 74: 189-196.

[4] Jousan FD, Oliveira LJ, Hansen PJ. Short-term culture of *in vitro* produced bovine preimplantation embryos with insulin-like growth

factor-i prevents Heat shock-induced apoptosis through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Mol Reprod Dev*, 2008, 75: 681-688.

[5] Moss JI, Pontes E, Hansen PJ. Insulin-like growth factor-1 protects preimplantation embryos from anti-developmental actions of menadione. *Arch Toxicol*, 2009, 83: 1001-1007.

[6] Mathews LS, Hammer RE, Brinster RL, et al. Expression of insulin-like growth factor I in transgenic mice with elevated levels of growth hormone is correlated with growth. *Endocrinology*, 1988, 123: 433-437.

[7] Lehtinen MK, Zappaterra MW, Chen X, et al. The cerebrospinal fluid provides a proliferative niche for neural progenitor cells. *Neuron*, 2011, 69: 893-905.

[8] Sun LY, D'Ercole AJ. Insulin-like growth factor-I stimulates histone H3 and H4 acetylation in the brain *in vivo*. *Endocrinology*, 2006, 147: 5480-5490.

[9] Ye P, Li L, Richards RG, et al. Myelination is altered in insulin-like growth factor-I null mutant mice. *J Neurosci*, 2002, 22: 6041-6051.

[10] Oliver Stoeltzing, Wenbiao Liu, Niels Reinmuth, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by an insulin-like growth factor-I receptor autocrine loop in human pancreatic cancer. *Am J Pathol*, 2003, 163: 1001-1011.

[11] Resnicoff M, Sell C, Rubini M, et al. Rat glioblastoma cells expressing an antisense RNA to the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor are nontumorigenic and induce regression of wild-type tumors. *Cancer Res*, 1994, 54: 2218-2222.

[12] Yin S, Girmata A, Stromberg T, et al. Targeting the insulin-like growth factor-1 receptor by picropodophyllin as a treatment option for glioblastoma. *Neuro Oncol*, 2010, 12: 19-27.

[13] Yin D, Tamaki N, Parent AD, et al. Insulin-like growth factor-I decreased etoposide-induced apoptosis in glioma cells by increasing bcl-2 expression and decreasing CPP32 activity. *Neurol Res*, 2005, 27: 27-35.

[14] Sandberg-Nordqvist AC, Ståhlbom PA, Reinecke M, et al. Characterization of insulin-like growth factor 1 in human primary brain tumors. *Cancer Res*, 1993, 53: 2475-2478.

[15] 付锴, 袁先厚, 江普查, 等. HIF-1 α 、IGF-1 在人脑胶质瘤中的表达及意义. *现代肿瘤医学*, 2005, 13: 317-319.

[16] Friend KE, Khandwala HM, Flyvbjerg A, et al. Growth hormone and insulin-like growth factor-I: effects on the growth of glioma cell lines.

- Growth Horm IGF Res, 2001, 11: 84-91.
- [17] 张正保, 覃川, 晏怡, 等. 血清胰岛素生长因子-1 和胶质纤维酸性蛋白在脑胶质瘤分级及预后评估中的临床价值. 华西医学, 2013, 28: 11-13.
- [18] Yin S, Girmata A, Strömberg T, et al. Targeting the insulin-like growth factor-1 receptor by picropodophyllin as a treatment option for glioblastoma. Neuro Oncol, 2010, 12: 19-27.
- [19] Kasprzak HA, Trojan J, Bierwagen M, et al. Usefulness of the antisense and triplex anti-IGF-1 techniques for postoperative cellular gene therapy of malignant gliomas expressing IGF-1. Neurol Neurochir Pol, 2006, 40: 509-515; discussion 516.
- [20] Rohrmann S, Linseisen J, Becker S, et al. Concentrations of IGF-I and IGFBP-3 and brain tumor risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20: 2174-2182.
- [21] 武海龙, 高文生, 张宁, 等. IGF-1 表达与人脑膜瘤细胞增殖活性关系. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20: 66-69.
- [22] 岑晶, 顾锋. 肢端肥大症与高血压临床诊治. 中国实用内科杂志, 2009, 29: 887-890.
- [23] Yamashita S, Weiss M, Melmed S. Insulin-Like Growth Factor I Regulates Growth Hormone Secretion and Messenger Ribonucleic Acid Levels in Human Pituitary Tumor Cells. J Clin Endocrinol Metab, 1986, 63: 730-735.
- [24] Chamaon K, Kanakis D, Mawrin C, et al. Transcripts of PTTG and Growth Factors bFGF and IGF-1 are Correlated in Pituitary Adenomas. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010, 118: 121-126.
- [25] 李旭, 姚智. 不同类型脑肿瘤患者血清胰岛素样生长因子-I 检测的临床意义. 中国全科医学杂志, 2011, 14: 2687-2688.
- [26] 戴如飞, 张世明. 胰岛素样生长因子-1 对胶质瘤 C6 细胞垂体瘤转化基因的影响. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29: 794-796.

(收稿日期: 2013-10-12)

(本文编辑: 郝锐)

李中振, 战华, 王宁, 等. 胰岛素样生长因子 I 与颅内肿瘤的关系及研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7 (23): 10961-10964.

