

文章编号:1003-2754(2019)04-0377-03

中图分类号:R741

# 胰岛素样生长因子-1在神经系统变性病中的作用

高微<sup>1</sup>, 吴伟<sup>1</sup>, 周凯丽<sup>1</sup>, 张轩<sup>2</sup>, 郑培<sup>1</sup>综述, 薛蓉<sup>1</sup>审校**关键词:** 胰岛素样生长因子; 神经系统变性病

胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like growth factor 1, IGF-1) 是一个 7.5 kDa 的肽类激素, 它主要在肝脏产生, 受垂体分泌的生长激素调节。IGF-1 在神经的形成和发育过程中起到重要作用。大部分脑内 IGF-1 被认为是在低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 2 (LRP2) 分子的帮助下从血浆中通过血脑屏障转运而来的<sup>[1]</sup>。海马的 IGF-1 水平与血清中 IGF-1 水平明显相关, 提高血清中 IGF-1, 海马中 IGF-1 水平也会相应升高<sup>[2]</sup>。IGF-1 主要与 IGF-1 受体 (IGF-1R) 结合引起胞内底物的募集及磷酸化, 两者结合后 IGF-1R 活化, 并且通过 RAS\MEK\ERK 通路使级联系统启动, 同时通过 PI3K\AKT\mTOR 信号通路促进细胞生长并且抑制细胞凋亡, 从而起到神经保护作用, 这种神经保护作用可以出现在多种细胞内<sup>[3]</sup>。神经系统变性病是一组慢性进行性神经损害的疾病总称, 可能与神经组织在分化、发育、成熟、衰老等过程中出现分子生物学障碍有关, 包括阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)、帕金森病 (Parkinson disease, PD)、肌萎缩侧索硬化 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、脊髓肌萎缩症 (Spinal muscular atrophy, SMA)、亨廷顿舞蹈病 (Huntington disease, HD) 等。本文就 IGF-1 在不同神经系统变性病中的作用进行综述。

## 1 IGF-1 与阿尔茨海默病

AD 是老年人最常见的中枢神经系统变性疾病之一, 以渐进性认知功能障碍和精神行为异常为主要临床表现, 其主要病理特征是: 淀粉样斑块 (amyloid $\beta$ , A $\beta$ ) 沉积、tau 蛋白过度磷酸化、神经原纤维缠结、神经炎症、突触脱失和神经元损伤等<sup>[4]</sup>。

1.1 IGF-1 在 AD 中的变化 IGF-1 在青年时期处于较高水平, 随着年龄增长缓慢降低, 直至死亡, 这与认知功能减退相一致<sup>[5]</sup>。Ostrowski 等的 Meta 分析对多个涉及 AD 动物模型的研究进行总结, 比较其血清、脑、脑脊液的 IGF-1 水平, 结果发现, APP\PS1 转基因 AD 模型小鼠和注射三氯化铝 AD 模型小鼠的脑内和脑脊液 IGF-1 水平较正常对照组降低, 而血清 IGF-1 在转基因模型小鼠增加, AD 模型中脑脊液与血清中 IGF-1 比例较正常对照组降低, 这可能提示转基因模型小鼠的血清中 IGF-1 转运至脑脊液的过程受阻<sup>[6]</sup>。

1.2 IGF-1 对 AD 保护作用机制 研究表明, 敲除星型胶质细胞表面的 IGF-1R 后, IGF-1 信号转导减少, 星型胶质细胞表现为线粒体结构和功能改变, 活性氧产物增多, A $\beta$  吸收减少, 小鼠表现为学习记忆能力受损<sup>[7]</sup>。在体动物实验也表明, IGF-1 在清除和调节脑内  $\beta$  淀粉酶水平方面起到重要作用, 给 APP\PS1 的转基因小鼠侧脑室注射 IGF-1 会导致脑

内  $\beta$  淀粉酶通过脉络丛向血清中运输, 从而减少脑内水平<sup>[8]</sup>。说明 IGF-1 可以通过减少 A $\beta$  沉积改善认知功能。Poirier 等证明, 减少 APP\PS1 的转基因 AD 模型小鼠的 IGF-1 表达后, 小鼠脑内  $\beta$  淀粉酶沉积明显多于普通 AD 小鼠, 并且小胶质细胞增生也明显增多<sup>[9]</sup>。David 等对雄性小鼠连续 14 d 脑室内注射 A $\beta$ 25-35 (300 pmol/d) 后, 小鼠海马 A $\beta$ 25-35 及细胞死亡增加, 生长抑素 (分布于海马、与学习记忆相关的神经肽) 及生长抑素受体 2 水平明显减少, 然而皮下注射 IGF-1 (50  $\mu$ g/kg/d) 后海马 A $\beta$ 25-35 及细胞死亡减少, 并且对生长抑素的抑制作用减少, 蛋白激酶 A (PKA) 活动、AKT 及 CREB 磷酸化增加<sup>[10]</sup>, 以上结果表明 IGF-1 可以通过上调 PKA 及 AKT、CREB 磷酸化来对抗 A $\beta$  引起的生长抑素降低, 从而改善认知功能。

1.3 IGF-1 治疗 AD 的前景展望 McGinley 等将人皮质神经干细胞分离培养, 诱导其表达 IGF-1, 然后将表达 IGF-1 的皮质神经干细胞转移到 APP\PS1 双转基因 AD 模型鼠体内, 结果表明, 表达 IGF-1 的离体皮质神经干细胞的神经保护作用明显比未表达 IGF-1 的神经干细胞强, 此外, 转移入 AD 模型小鼠体内后细胞能存活较长时间, 表明这未来可能作为一种治疗 AD 的方法<sup>[11]</sup>, 但这种治疗方法尚需进一步探索。

## 2 IGF-1 与帕金森病

PD 是一种常见的中老年神经系统变性病, 其主要病理特征是黑质多巴胺能神经元进行性退变和路易小体形成, 导致纹状体区多巴胺递质降低及多巴胺与乙酰胆碱递质失衡, 临床表现主要为运动症状和非运动症状, 前者包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势反射异常, 后者包括嗅觉减退、睡眠障碍、二便异常和抑郁状态等表现。

2.1 IGF-1 在 PD 中的变化 Bernhard 等人对 37 个 PD 患者 (包括 19 个早期 <3.5 y 和 18 个中期 >4 y) 和 22 个正常对照组进行 8 y 随访 (每年两次), 分别测定每个人血清中 IGF-1 含量, 结果表明 PD 中期患者血清 IGF-1 水平较正常对照组明显增加, 各组之间每年 IGF-1 变化无明显差异, 且与患病时间、症状轻重无相关性<sup>[12]</sup>。Dun-Hui 等人的 Meta 分析结果也表明, PD 患者的血清 IGF-1 较正常对照组高<sup>[13]</sup>, 可

收稿日期:2018-12-08; 修订日期:2019-01-29

基金项目:天津市科技计划项目 (No. 17ZXMFSY00180)

作者单位:(1. 天津医科大学总医院, 天津 300000; 2. 天津医科大学总医院空港医院, 天津 300308)

通讯作者:薛蓉, E-mail: xuerong1403@126.com

能由于 PD 患者神经元损伤反馈性引起 IGF-1 的保护作用。

**2.2 IGF-1 对 PD 的保护作用机制** GSK3 $\beta$  是 IGF-1 \PI3K\AKT 信号转导过程的下游底物,在神经变性病中参与神经生长、增殖、分化、凋亡,其在大脑皮质和海马过表达后导致神经退行性变与空间学习记忆能力受损,抑制其表达后,认知功能可以得到改善<sup>[14]</sup>,研究表明,GSK3 $\beta$  激活后胶质细胞活化,上调 NF- $\kappa$ B 途径,促炎因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6)表达增高,抑炎因子(如 IL-10)表达降低,从而导致促炎因子与抑炎因子失衡,加重 PD 病理形成<sup>[15]</sup>,而脑内 IGF-1 是 GSK3 $\beta$  的主要抑制剂,可以改善 PD 进展及认知功能损害。PD 患者  $\alpha$  突触核蛋白过度表达,并且在神经元中积累,导致多巴胺合成降低,加重线粒体功能障碍,IGF-1 对多巴胺能神经元有促进作用,增加多巴胺的生物合成<sup>[16]</sup>,而且 IGF-1 能通过上调血红素氧化酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达来增加细胞抗氧化防御能力,这能有效防止多巴胺神经元缺失<sup>[17]</sup>,对 PD 具有保护作用。

**2.3 IGF-1 治疗 PD 的前景展望** Ebert 等对 40 只大鼠局部注射 6-羟基多巴胺(6-OHDA)来耗尽黑质纹状体多巴胺从而模拟 PD 模型,然后将释放胶质细胞源性神经营养因子(Glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)或 IGF-1 的人神经祖细胞转移到 PD 大鼠纹状体中,结果只有转移 IGF-1 的大鼠表现为多巴胺神经元增殖增多<sup>[18]</sup>,由此表明 IGF-1 具有促进多巴胺能神经元存活和增殖的能力。这提示 IGF-1 具有治疗 PD 的可能,但仍需要更多的研究支持。

### 3 IGF-1 与肌萎缩侧索硬化

ALS 是一种上下运动神经元均受累的慢性神经系统变性疾病,其主要表现为肌无力和萎缩、延髓麻痹及锥体束征,通常感觉和括约肌不受累。ALS 的发病机制目前存在多种假说,包括氧化应激、遗传机制、兴奋性毒性、神经营养因子障碍、RNA 代谢异常、轴突运输异常、自噬功能异常等<sup>[19]</sup>。

**3.1 IGF-1 在 ALS 中的变化** Shruthi 等将患 ALS 患者的脑脊液鞘内注入小鼠体内,结果发现,与对照组相比,实验组 IGF-1 的表达量稍降低<sup>[20]</sup>。Bilic 等分别测定 35 个运动神经元患者(其中包括 24 个 ALS 患者和 11 个进行性延髓麻痹患者)和 40 个正常对照组的血清及脑脊液 IGF-1 水平,结果发现两组血清 IGF-1 水平没有明显差异,然而运动神经元病患者脑脊液 IGF-1 水平较正常对照组明显降低<sup>[21]</sup>,表明 IGF-1 在 ALS 患者脑脊液中含量降低。

**3.2 IGF-1 对 ALS 的保护作用机制** 研究表明,将嗜神经的腺病毒相关血清 9 型(AAV9)携带编码双链的人 IGF-1 基因(scAAV9-hIGFv1)体外作用于反应性 DNA 结合蛋白-25 (TDP-25)稳转细胞系及经肌肉注射到 G93A-SOD1 转基因 ALS 模型小鼠中,观察到在体内和体外实验中,抗凋亡蛋白(Bcl-x1、Bcl2)的表达上调和促凋亡蛋白(Bax、Bak、Cytochrome C)表达下调,线粒体自噬也在 scAAV9-hIGF-1 处理后被激活;而且在 G93A-SOD1 转基因 ALS 模型小鼠中敲除 IGF-1 基因,实验组小鼠线粒体表现为嵴消失、空泡化、胞浆水肿、核染色质疏松,对照组线粒体形态为长椭圆形,未见嵴消失、空泡化等现象<sup>[22]</sup>,由此表明 IGF-1 可以保护 ALS 模型

中的线粒体,IGF-1 可以通过提高线粒体膜电位,改善线粒体形态,抑制内源性凋亡通路中的促凋亡蛋白,升高抗凋亡蛋白的表达,促进线粒体自噬,从而起到保护线粒体的作用。Vincent 等对原始运动神经元进行培养,结果发现,IGF-1 阻止谷氨酸诱导的凋亡蛋白酶-3 (caspase-3)裂解、DNA 分裂和细胞死亡,而且 IGF-1 能够激活 PI3K\AKT 和 P44\42 信号转导通路,这些通路激活后产生小分子抑制剂,对运动神经元产生保护作用,并且能增加皮质脊髓束运动神经元的轴突生长<sup>[23]</sup>,由此说明,IGF-1 可以通过激活 PI3K\AKT 和 P44\42 信号转导通路促进细胞存活和轴突生长,从而保护运动神经元功能。

**3.3 IGF-1 治疗 ALS 前景展望** Riley 等首次将人类神经干细胞转移至 ALS 患者脊髓内,完成一期临床实验,结果表明,脊髓内注射神经干细胞对 ALS 患者是安全可行的方法,这为 ALS 的临床治疗提供了一个新颖的方法<sup>[24]</sup>。Sironi 等将人类间充质干细胞通过脑室内注射的方法转移至 SOD1G93A 转基因 ALS 小鼠中,干细胞部分转移至脊髓内,并且出现从促炎过程(IL-6、IL-1 $\beta$ )到抗炎过程(IL-4、IL-10)的转变和 IGF-1 的神经保护作用,这可能与反应性星形胶质细胞中 p-AKT 途径激活有关,然而这种治疗既没有阻止肌肉去神经支配,也没有延迟小鼠疾病进展,表明保护运动神经元胞体不足以延迟 ALS 进展<sup>[25]</sup>。所以对于 IGF-1 治疗 ALS 的前景尚不明确,仍需更多的研究与探索。

## 4 IGF-1 与亨廷顿舞蹈病

HD 是一种常染色体显性遗传的神经系统退行性疾病,主要表现为舞蹈样动作和进行性认知功能障碍。HD 主要由于 4 号染色体基因突变所致,其致病相关基因被命名为亨廷顿素(Huntingtin, HTT),在其开放阅读框的 5' 端有一个“胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤”(CAG)三核苷酸重复序列,其重复拷贝数  $n > 40$  即可导致 HD 发生,主要发病机制包括氧化应激、线粒体功能障碍和新陈代谢缺乏<sup>[26]</sup>。

**4.1 IGF-1 在 HD 中的变化** Hult 等表明,转基因 HD 小鼠血清 IGF-1 水平较对照组小鼠明显升高<sup>[27]</sup>,Lopes 等人的实验也证实 IGF-1 对 HD 小鼠的纹状体神经元的保护作用,并且对 HD 小鼠鼻腔内连续注射重组人 IGF-1 (rhIGF-1) 2 w 后,HD 小鼠的肌肉活动和循环中的代谢异常均得到改善<sup>[28]</sup>。

**4.2 IGF-1 对 HD 的保护作用机制** 研究表明,IGF-1 激活 IGF-1R 后,PI3K\AKT 信号转导途径激活,HTT 被 AKT 磷酸化,阻止了 HTT 诱导的细胞凋亡,抑制细胞核内产生杂质,而且 IGF-1 能提高电子呼吸链功能,降低 HD 患者淋巴细胞耗氧量和线粒体膜电位,增加 ATP\ADP 比例、磷酸肌酸和细胞色素 C 水平,降低乳酸\丙酮酸比例,从而改善线粒体功能,缓解代谢功能紊乱<sup>[29]</sup>。

**4.3 IGF-1 治疗 HD 的前景展望** Ribeiro 等的研究表明,IGF-1 可以促进纹状体细胞表达谷氨酸盐,其可以阻止线粒体产生活性氧和防止线粒体功能障碍,在很大程度上减少由突变 HTT 诱导的凋亡细胞和衰老细胞<sup>[30]</sup>。由此表明,IGF-1 有望作为一种治疗 HD 的方法。

## 5 总 结

IGF-1 作为一种神经营养因子,对神经变性病有保护作用,其保护作用机制各不相同,本文对 IGF-1 在不同神经变性病中的含量变化、作用机制及其治疗神经变性病的前景进行综述。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] Nishijima T, Piriz J, Duflo S, et al. Neuronal activity drives localized blood-brain-barrier transport of serum insulin-like growth factor-1 into the CNS[J]. *Neuron*, 2010, 67(5):834-846.
- [2] Yan H, Mitschelen M, Bixler GV, et al. Circulating IGF-1 regulates hippocampal IGF-1 levels and brain gene expression during adolescence[J]. *The Journal of Endocrinology*, 2011, 211(1):27-37.
- [3] Weroha SJ, Haluska P. IGF-1 receptor inhibitors in clinical trials-early lessons[J]. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*[J]. 2008, 13(4):471-483.
- [4] Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer disease[J]. *Dis Mon*, 2010, 56:484-546.
- [5] Sonntag WE, Ramsey M, Carter CS. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and their influence on cognitive aging[J]. *Ageing Research Reviews*, 2005, 4(2):195-212.
- [6] Ostrowski PP, Barszczyk A, Forstenpointner J, et al. Meta-analysis of serum insulin-like growth factor 1 in Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0155733.
- [7] Logan S, Pharaoh GA, Marlin MC, et al. Insulin-like growth factor receptor signaling regulates working memory, mitochondrial metabolism, and amyloid- $\beta$  uptake in astrocytes[J]. *Mol Metab*, 2018, 9:141-155.
- [8] Carro E, Trejo JL, Gerber A, et al. Therapeutic actions of insulin-like growth factor I on APP/PS2 mice with severe brain amyloidosis. *Neurobiology of aging*[J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(9):1250-1257.
- [9] Poirier R, Fernandez AM, Torres-Aleman I, et al. Early brain amyloidosis in APP/PS1 mice with serum insulin-like growth factor-I deficiency[J]. *Neuroscience Letters*, 2012, 509(2):101-104.
- [10] Aguado-Llera D, Canelles S, Frago LM, et al. The protective effects of IGF-1 against  $\beta$ -amyloid-related downregulation of hippocampal somatostatinergic system involve activation of akt and protein kinase A[J]. *Neuroscience*, 2018, 374:104-118.
- [11] McGinley LM, Sims E, Lunn JS, et al. Human cortical neural stem cells expressing insulin-like growth factor. A novel cellular therapy for Alzheimer's disease[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(3):379-391.
- [12] Bernhard FP, Heinzel S, Binder G. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in Parkinson's disease: potential as trait-progression-and prediction marker and confounding factors[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0150552.
- [13] Li DH, He YC, Quinn TJ, et al. Serum insulin-like growth factor-1 in patients with de novo, drug naive Parkinson's disease: A meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0144755.
- [14] King MK, Pardo M, Cheng Y, et al. Glycogen synthase kinase-3 inhibitors: Rescuers of cognitive impairments[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(1):1-12.
- [15] Liying Yang, Hongyan Wang, Lijun Liu. The role of insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  signaling in Parkinson's disease dementia[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:73.
- [16] Kao SY. Rescue of alpha-synuclein cytotoxicity by insulin-like growth factors[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 385(3):434-438.
- [17] Kim Y, Li E, Park S. Insulin-like growth factor-1 inhibits 6-hydroxydopamine-mediated endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via regulation of heme oxygenase-1 and Nrf2 expression in PC12 cells[J]. *Neurosci*, 2012, 122(11):641-649.
- [18] Ebert AD, Beres AJ, Barber AE, et al. Human neural progenitor cells over-expressing IGF-1 protect dopamine neurons and restore function in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2008, 209(1):213-223.
- [19] Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW. Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis[J]. *Neuron*, 2013, 79(3):416-438.
- [20] Shruthi Shanmukha, Gayathri Narayanappa, Atehayaram Nalini. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis (SALS)-skeletal muscle response to cerebrospinal fluid from SALS patients in a rat model[J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(4):dmm031997.
- [21] Bilic E, Bilic E, Rudan I, et al. Comparison of the growth hormone, IGF-1 and insulin in cerebrospinal fluid and serum between patients with motor neuron disease and healthy controls[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(12):1340-1345.
- [22] 温迪. IGF-1 对 ALS 小鼠及细胞模型线粒体的保护作用及机制研究[D]. 2017.
- [23] Vincent AM, Mobley BC, Hiller A, et al. IGF-1 prevents glutamate-induced motor neuron programmed cell death[J]. *Neurobiol Dis*, 2004, 16(2):407-416.
- [24] Riley J, Glass J, Feldman EL. Intraspinal stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a phase I trial, cervical microinjection, and final surgical safety outcomes[J]. *Neurosurgery*, 2014, 74(1):77-87.
- [25] Sironi F, Vallarola A, Violatto MB, et al. Multiple intracerebroventricular injections of human umbilical cord mesenchymal stem cells delay motor neurons loss but not disease progression of SOD1G93A mice[J]. *Stem Cell Res*, 2017, 25:166-178.
- [26] Naia L, Ribeiro MJ, Rego AC. Mitochondrial and metabolic-based protective strategies in Huntington's disease: the case of creatine and coenzyme Q[J]. *Rev Neurosci*, 2011, 23(1):13-28.
- [27] Hult S, Soylyu R, Bjrklund T, et al. Mutant huntingtin causes metabolic imbalance by disruption of hypothalamic neurocircuits[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(4):428-439.
- [28] Lopes C, Ribeiro M, Duarte AI, et al. IGF-1 intranasal administration rescues Huntington's disease phenotypes in YAC128 mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(3):1126-1142.
- [29] Naia L, Ferreira IL, Cunha-Oliveira T, et al. Activation of IGF-1 and insulin signaling pathways ameliorate mitochondrial function and energy metabolism in Huntington's Disease human lymphoblasts[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(1):331-348.
- [30] Ribeiro M, Rosenstock TR, Oliveira AM, et al. Insulin and IGF-1 improve mitochondrial function in a PI-3K/Akt-dependent manner and reduce mitochondrial generation of reactive oxygen species in Huntington's disease knock-in striatal cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 74:129-144.