

胰岛素样生长因子 1 在心力衰竭中的研究进展

余星, 郑坚奕, 蔡腾飞, 朱桂平

(广东药科大学附属第一医院心内科, 广东省广州市 510080)

[关键词] 胰岛素样生长因子 1; 心力衰竭; 胰岛素样生长因子 1 受体

[摘要] 胰岛素样生长因子 1(IGF-1)是体内一种结构和功能与胰岛素具有显著相似性的重要细胞因子,能在大多数组织中表达,属于胰岛素家族的一种活性蛋白多肽。它通过与自身特异性受体结合,发挥重要的生理功能。近年来,随着对 IGF-1 与心血管疾病关系研究的深入,发现 IGF-1 能够促进心肌细胞增殖,增强心肌收缩力,抑制心肌细胞凋亡等,与心力衰竭(HF)发生发展及指导其治疗密切相关。

[中图分类号] R541.6

[文献标识码] A

Insulin-like growth factor 1 and heart failure

YU Xing, ZHENG Jianyi, CAI Tengfei, ZHU Guiping

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[KEY WORDS] insulin-like growth factor 1; heart failure; insulin-like growth factor 1 receptor

[ABSTRACT] Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is an important cytokine whose structure and function are significantly similar to insulin. It has been shown to exist in most tissues and belongs to the insulin family. It plays an important physiological function by binding to its own specific receptor. With the deepening of research on the relationship between IGF-1 and cardiovascular diseases, IGF-1 has been found to promote myocardial growth, enhance myocardial contractility, and inhibit apoptosis, which are closely related to the development of heart failure(HF).

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心血管疾病进展的终末阶段,一旦被诊断 HF,5 年生存率仅为 50%^[1]。据统计,心力衰竭全球患病人数约为 2 600 万,是人群发病率和病死率高的主要原因之一^[2]。同时心力衰竭作为一种临床综合征,在治疗过程中花费巨大,给社会、家庭和患者带来沉重的经济负担。在美国,每年估计有 9.8 亿美元用于 HF 人群的治疗与康复^[3];在中国,根据 2014 年国家医保数据库资料分析,中国每名心力衰竭患者年平均治疗费用约 2.9 万元人民币^[4]。在过去的 20 年中,心力衰竭的治疗取得了较大进展。近年来的研究表明,胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)在心力衰竭发病机制及治疗中有十分重要的意义,因此 IGF-1 与心力衰竭的关系也日益受到关注。

1 IGF-1 的结构与功能

IGF-1 是一种具有内分泌、旁分泌和自分泌作用的 70 个氨基酸多肽激素,与 IGF-2、胰岛素原分别有 60%、50% 的结构同源性^[5]。IGF-1 主要由肝脏产生,在血液中与特定的结合蛋白结合,几乎 90% 的 IGF-1 都是以 IGF 特异性结合蛋白 3 和酸不稳定亚基组成的三元复合物的形式存在,通过这个复合体,IGF-1 能够到达靶器官,并与自身受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)结合而发挥生理作用^[6]。

IGF-1 作为生长和分化因子,与组织生长和发育、细胞增殖、脂质代谢、抗衰老等生理活动有关。IGF-1 也能对线粒体产生保护作用,它是通过保护

[收稿日期] 2019-01-29

[修回日期] 2019-04-15

[基金项目] 广东省科技厅科技计划项目(2014A020212305)

[作者简介] 余星,硕士研究生,研究方向为心力衰竭的作用机制、诊断与治疗,E-mail 为 yxingfz66@163.com。通信作者朱桂平,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为心力衰竭的作用机制、诊断与治疗,冠心病介入治疗,E-mail 为 zhugpl@163.com。

线粒体免受增强代谢引起的氧化损伤,增加腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate,ATP)的合成,并减少线粒体内自由基的产生而发挥作用^[7]。此外,IGF-1 还是心脏结构和心肌细胞稳态的重要调节因子,是具有心脏保护作用的重要介质,它的缺乏与心脏功能受损有关^[5]。IGF-1 同时能对脉管系统发挥抗氧化、抗炎的作用,减少动脉粥样硬化斑块负担并促进动脉粥样硬化斑块的稳定性^[8]。

2 IGF-1 对心脏的生理作用

IGF-1 对心脏的生理作用主要表现为以下三方面:(1)促进心肌细胞和心肌纤维细胞的增殖:IGF-1 与 IGF-1R 结合,对心肌细胞增殖、分化、发育和组织修复产生多效性影响^[9]。在出生后的早期,心肌组织产生大量 IGF-1 来促进心脏发育。随年龄增长,心肌细胞日益成熟,IGF-1 的表达逐渐减少^[10]。此时,补充外源性的 IGF-1 能增加心肌脱氧核糖核酸合成和有丝分裂,从而促进心肌细胞蛋白产生及心肌细胞增殖。(2)急性心血管作用:研究表明,IGF-1 能够促使心肌细胞增殖,使细胞内钙离子增加,并提高其与肌钙蛋白的亲合效应^[11],在心肌梗死发生时 IGF-1 还能促使心肌修复和组织重建,从而增强心肌的收缩力。同时,IGF-1 在刺激心肌细胞增殖后,能影响心脏离子通道,增加心输出量,提高射血功能^[12]。(3)长期心脏作用:在体内实验中,IGF-1 能刺激心肌纤维的主要组成部分如肌凝蛋白- β -重链的生长,从而有选择性地刺激心脏生长,达到抑制心肌细胞凋亡的作用。另外在体外细胞培育实验中,IGF-1 通过促进心脏特定蛋白的生成使新生大鼠心肌细胞肥大,并促进大鼠肌原纤维的表达。

3 IGF-1 与心力衰竭

研究表明,在心力衰竭发生发展过程中,心力衰竭患者 IGF-1 的水平较正常人低^[13]。特别是在晚期心力衰竭^[14]或恶病质时,血清 IGF-1 水平更是显著下降^[15]。大量基于人群的研究(DAN-MONICA 和 Rancho Bernardo)均显示低水平的 IGF-1 不但可预测心力衰竭^[16],同时与心功能的分层相关^[17]。IGF-1 可能是心力衰竭患者死亡的独立预测因子^[18]。因此有学者提出,IGF-1 水平下降与 HF 患者病情加重相关^[19]。宁雕等^[20]临床研究也观察到,当心力衰竭患者心功能改善后,其血清 IGF-1 水

平会相应提高。

4 IGF-1 对心力衰竭的病理生理作用

IGF-1 对心力衰竭的病理生理作用如下所述:(1)促进心脏新生血管的产生:发生 HF 时,IGF-1 可促进心脏新生血管产生。它是通过增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达促进内皮细胞分裂、增殖从而促进新生血管产生。同时,IGF-1 能增加一氧化氮(nitric oxide,NO)生物利用度,降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,并发挥抗炎、促血管生成的作用。研究表明,在受损心脏中注射 IGF-1 可促进心脏干细胞的迁移,同时能促进新生血管形成^[21]。(2)促进心肌细胞增殖与肥大:传统观念认为心脏属于有丝分裂后的器官,心肌细胞也被定义为终末分化细胞,但近来发现部分低等脊椎动物与新生哺乳动物心脏损伤后可完全再生,心肌细胞在正常成人中存在较低速率的增殖。体外研究发现 IGF-1 可增加蛋白质的合成并促进心肌细胞增殖与肥大。急性心肌梗死后严重功能障碍的心肌,经 IGF-1 治疗后可恢复肥厚性,收缩功能改善,这得益于 IGF-1 的有益作用^[22]。(3)抑制心肌细胞凋亡:由心肌细胞凋亡致细胞数量减少是 HF 发生、发展的基本病理过程。研究表明在老年小鼠中过表达 IGF-1 能显著改善心肌细胞收缩功能,减轻氧化应激介导的蛋白损伤,使 Ca^{2+} 稳态正常化,逆转与年龄相关的促凋亡蛋白的表达,从而抑制细胞凋亡^[21]。同时,在大鼠心肌缺血/再灌注模型上证实了 IGF-1 能抑制心肌细胞凋亡,保护心肌缺血再灌注损伤^[23]。

5 IGF-1 在心力衰竭中的作用机制

特异性 IGF-1 与心肌细胞膜上 IGF-1R 结合,并将信息转移到细胞内,触发受体磷酸化和胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)的活化,这些激活的 IRS 自动磷酸化,进而启动以下 3 条信息传导途径^[24]:(1)小 G 蛋白介导的信号传导通路,主要是 Ras 家族通过激活分裂原而激活的蛋白激酶通路,将信息传至胞核内,最终调节转录活动和蛋白质的合成;(2)磷脂酰肌醇 3 激酶-丝氨酸/苏氨酸激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase-protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路;这是 IGF-1 增强心肌细胞存活和增殖的主要信号通路^[25]。PI3K 作为膜蛋白,接受酪氨酸激酶受体和 G 蛋白偶联受体的信号,直接或间接激活 AKT,活化的 AKT 进一步激活

细胞氧化损伤中的下游抗凋亡信号通路,从而防止氧化应激刺激因子及细胞凋亡^[26]; (3) 非经典磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 的信号传导通路^[27]: IGF-1 通过激活磷脂酶 C, 增加肌酸-1,4,5-三磷酸的细胞内水平,从而激活核质内三磷酸肌醇受体 (inositol triphosphate receptor, IP3R), 使环磷酸腺苷增加,促进细胞质内 Ca²⁺ 的产生,进一步发挥生物学效应。IGF-1 对心力衰竭心脏的相关作用如促进心肌细胞增殖与肥大、增加心肌细胞收缩性、抑制心肌细胞凋亡主要是通过以上 3 条信号传导途径而产生。

5.1 促进心肌细胞增殖与肥大

体外研究发现补充 IGF-1 可增加蛋白质的合成并促进心肌细胞肥大;PI3K 及其下游目标 AKT 被认为是心脏大小调节的关键组成部分,目前有部分研究认为 IGF-1 激活 PI3K 及其下游靶标 AKT,即通过 PI3K/AKT 信号转导机制促进新生大鼠心肌细胞肥大^[28];但也有研究认为,IGF-1 的促细胞增殖特性被归因于细胞外调节激酶通路^[29]。目前两者具体作用靶点尚不十分明确,仍需进一步探讨。

5.2 增加心肌细胞收缩性

IGF-1 通过促进三磷酸肌醇和二酰甘油的生成,激活蛋白激酶 C 通路,增加细胞内钙浓度和维持毛细血管密度来增强心肌细胞的收缩力。同时 IGF-1 通过诱导心肌细胞肥大,可促进心肌干细胞的分化,从而导致肌丝对钙离子的敏感性增加,进一步促进正性肌力作用。

5.3 抑制心肌细胞凋亡

IGF-1 通过几种信号通路激活环状磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP) 反应元件结合蛋白,包括 PI3K,在心肌细胞的抗凋亡中发挥重要作用。另外有研究发现,IGF-1 也能通过增加 B 淋巴细胞瘤 2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达和降低 Bax 基因和 Caspase-3 蛋白酶水平来降低体内和体外心肌细胞凋亡的速率^[23]。因此在抑制细胞凋亡作用中,各信号途径是互相联系以及相互影响的,呈一复杂的网状调控结构。

6 IGF-1 与心力衰竭的治疗

由于 IGF-1 与心力衰竭的发生发展及预后具有一定的相关关系,IGF-1 应用于心力衰竭治疗也成为当前研究的热点。(1) 增加心肌收缩功能:在一项人体研究中,单次注射 IGF-1 后,可使每日心输出量增加;此外,在慢性心力衰竭患者中,IGF-1 输注

可在 2 h 内增加心输出量并降低外周阻力^[30]。(2) 延缓心肌细胞衰老:众所周知,生长激素能延缓心肌细胞衰老。一项包含 12 个临床试验的荟萃分析表明,生长激素治疗对左心室几何学、射血分数和运动参数都有有益的影响,而这些有益的影响与血清 IGF-1 水平的提高有关^[30]。(3) 改善心肌细胞凋亡:有证据表明 IGF-1 是细胞凋亡的抑制剂;IGF-1 在心脏中发挥显著的抗细胞凋亡作用,通过保留线粒体功能的完整性来抑制内皮细胞氧化应激,从而起到抑制细胞凋亡的作用。(4) 心肌中 IGF-1 的反应受其他治疗方式调节。研究发现热休克蛋白 (heat shock protein, Hsp) 在蛋白质降解、抗氧化应激或抗凋亡方面有一定作用,特别是 Hsp60 在心脏中具有重要功能。在心肌细胞中过表达 Hsp60 可上调 IGF-1 受体丰富度,并增加由 IGF 激活引起的 IGF-1 受体酪氨酸磷酸化。因此,使用 IGF-1 或使用可调节心肌中 IGF-1 反应物质的 Hsp60,可预防心肌功能障碍,并可能修复患病的心肌^[31]。(5) 心肌 IGF-1 参与调节其他治疗心力衰竭的方式:C-kit 阳性心脏干细胞 (cardiac stem cells, CSCs) 已被证明是治疗心力衰竭有效的方法之一,在动物模型中植入 C-kit 阳性的 CSCs,对治疗心力衰竭显示了良好的效果,机制为 IGF-1 上调 C-kit 阳性 CSC 中的 C-kit 表达,通过激活 PI3K/AKT/DNMT 信号通路以表观遗传方式沉默 miR-193a,从而导致 CSCs 增殖和迁移增强,进一步促进心肌细胞增殖^[32]。目前 IGF-1 用于心力衰竭治疗的临床试验尚未开展,但有可能作为心力衰竭患者潜在治疗靶点。

7 结 语

综上所述,IGF-1 在心力衰竭发生发展及治疗方面均有重要意义,对评估心力衰竭风险及判断预后具有一定的预测价值,IGF-1 用于治疗心力衰竭的实验研究也取得了诸多成就,因此,更深入的研究其对心力衰竭作用的确切机制、作用途径及 IGF-1 的调控方式,对进一步改善心力衰竭预后、探索心力衰竭治疗新靶点具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Bikou O, Ishikawa K. Gene therapy for heart failure: status quo and quo vadis[J]. Discov Med, 2017, 23(129): 371-377.
- [2] Rajadurai J, Tse HF, Wang CH, et al. Understanding the epidemiology of heart failure to improve management practices: an Asia-Pacific perspective[J]. J Card Fail, 2017, 23(4): 327-339.
- [3] Kurmani S, Squire I. Acute heart failure: definition, classification

- and epidemiology [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14 (5): 385-392.
- [4] Huang J, Yin H, Zhang M, et al. Understanding the economic burden of heart failure in China: impact on disease management and resource utilization[J]. *J Med Econ*, 2017, 20(5): 549-553.
- [5] Westermeier F, Bustamante M, Pavez M, et al. Novel players in cardioprotection; insulin like growth factor-1, angiotensin-(1-7) and angiotensin-(1-9)[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 101: 41-55.
- [6] Salzano A, Marra AM, D'Assante R, et al. Growth hormone therapy in heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(4): 501-515.
- [7] Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, et al. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 3.
- [8] Higashi Y, Quevedo HC, Tiwari S, et al. The interaction between IGF-1, atherosclerosis and vascular aging [J]. *Front Horm Res*, 2014, 43: 107-124.
- [9] Lee WS, Kim J. Insulin-like growth factor-1 signaling in cardiac aging[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5): 1931-1938.
- [10] Ashpole NM, Herron JC, Mitschelen MC, et al. IGF-1 regulates vertebral bone aging through sex-specific and time-dependent mechanisms[J]. *Bone Miner Res*, 2016, 31(2): 443-454.
- [11] Khawaja T, Chokshi A, Ji R, et al. Erratum to: ventricular assist device implantation improves skeletal muscle function, oxidative capacity, and growth hormone/insulin-like growth factor axis signaling in patients with advanced heart failure [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, 5(4): 349.
- [12] 李春芝, 闫莉, 赵茜, 等. 老年心脏瓣膜钙化与血清胰岛素样生长因子1的相关性[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 3(4): 425-427.
- [13] Lei L, Mao Y. Hormone treatments in congestive heart failure[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(6): 2063-2081.
- [14] Salzano A, Marra AM, Ferrara F, et al. Multiple hormone deficiency syndrome in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 225: 1-3.
- [15] Piccioli L, Arcopinto M, Salzano A, et al. The impairment of the growth hormone/insulin-like growth factor I (IGF-1) axis in heart failure: a possible target for future therapy [J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2018, 88(3): 975.
- [16] Saccù L. Heart failure as a multiple hormonal deficiency syndrome [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(2): 151-156.
- [17] 赵雅彬, 高洁, 王宝玉, 等. 儿茶素治疗老年慢性心衰患者的临床疗效及其对脂联素、胰岛素样生长因子1的影响研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(4): 126-128.
- [18] Arcopinto M, Isgaard J, Marra AM, et al. IGF-1 predicts survival in chronic heart failure. Insights from the T. O. S. CA. (Trattamento Ormonale Nello Scopenso CArdiaco) registry [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3): 1006-1008.
- [19] Andreassen M. The growth hormone/insulin-like growth factor-I system in chronic heart failure and its interaction with adiponectin [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 12(11): 1154-1155.
- [20] 宁雕, 陈素芹. 二丁酰环磷腺苷联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(5): 1056-1059.
- [21] Ungvari Z, Csiszar A. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging; recent advances [J]. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(6): 599-610.
- [22] Hua Y, Zhang Y, Ren J. IGF-1 deficiency resists cardiac hypertrophy and myocardial contractile dysfunction: role of microRNA-1 and microRNA-133a [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(1): 83-95.
- [23] Song CL, Liu B, Diao HY, et al. Down-regulation of microRNA-320 suppresses cardiomyocyte apoptosis and protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by targeting IGF-1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39740-39757.
- [24] Nieto-Estévez V, Defterali Ç, Vicario-Abejón C. IGF-I: a key growth factor that regulates neurogenesis and synaptogenesis from embryonic to adult stages of the brain [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10(Pt A): 52.
- [25] Gong H, Wang X, Wang L, et al. Inhibition of IGF-1 receptor kinase blocks the differentiation into cardiomyocyte-like cells of BMSCs induced by IGF-1 [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 787-793.
- [26] Wang ZM, Zhong CY, Zhao GJ. Polyphenol epigallocatechin-3-gallate alleviates high glucose-induced H9C2 cell damage through PI3K/Akt pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18): 4236-4242.
- [27] González-Guerra JL, Castilla-Cortazar I, Aguirre GA, et al. Partial IGF-1 deficiency is sufficient to reduce heart contractility, angiotensin II sensibility, and alter gene expression of structural and functional cardiac proteins [J]. *Plos One*, 2017, 12(8): e0181760.
- [28] Millis RM, Alvin ZV, Zhao A, et al. Effects of IGF-1 on I(K) and I(K1) channels via PI3K/akt signaling in neonatal cardiac myocytes [J]. *Int J Cell Biol*, 2014, 2012(2): 712153.
- [29] Carrasco L, Cea P, Rocco P, et al. Role of heterotrimeric G protein and calcium in cardiomyocyte hypertrophy induced by IGF-1 [J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(4): 712-720.
- [30] Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, et al. GH and the cardiovascular system; an update on a topic at heart [J]. *Endocrine*, 2015, 48(1): 25-35.
- [31] Opgaard OS, Wang PH. IGF-1 is a matter of heart [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2005, 15(2): 89-94.
- [32] Sun Y, Xu R, Huang J, et al. Insulin-like growth factor-1-mediated regulation of miR-193a expression promotes the migration and proliferation of c-kit-positive mouse cardiac stem cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 41.