

类胰岛素生长因子对骨代谢的调节作用

丁桂芝

骨是有生命的组织,其吸收与形成的骨转化过程周而复始贯穿于人或动物的生命全过程。简单的讲,骨吸收是破骨细胞活性增强或数量增加的结果,继而发生的骨形成则由成骨细胞完成。这种破骨细胞的骨吸收与成骨细胞的骨形成作用是一种偶联关系。研究证实,幼年及青壮年时期成骨活动占优势,表现出随增龄而骨骼长度与重量增加。成年后,女性约40岁、男性约50岁起逐渐出现破骨活动占优势的现象,表现为虽无明显骨骼大体结构的变化,但骨量减少,骨密度明显减低及骨显微结构受损(骨小梁变细小或连续性中断)。随增龄出现的这种骨骼变化受多种因素的影响,如种族、遗传、环境、营养、运动、妊娠与哺乳、疾病与药物等。系统性激素如生长激素、性激素和甲状腺激素等对这一变化的调节已有不少研究,但局部因子如类胰岛素生长因子、组织生长因子等对这一全过程的调节及其与系统性激素的相互调节作用尚处于探索之中,有许多问题不甚明了。在本文中,我们重点讨论类胰岛素生长因子系统对骨代谢的调节作用。

类胰岛素生长因子系统包括四个组成部分:类胰岛素生长因子(insulin-like growth factor, IGF);类胰岛素生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGF-R);类胰岛素生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP);类胰岛素生长因子结合蛋白特异性蛋白水解酶(insulin like growth factor binding protein proteases, IGFBP-P)。下面分别介绍它们的结构、分泌调节和作用。

一、类胰岛素生长因子(IGF)

目前已知的IGF主要为IGF-I和IGF-II。由于不同学者的研究报道中使用不同的学术用语,以至有些概念上的混淆。关于IGF-I,文献中曾分别称为硫酸化因子(sulfation factor)、生长抑素ABC(Somatostatin ABC)等;而IGF-II则称为增殖刺激活性(multiplication stimulating activity, MSA)、非抑制性类胰岛素活性(nonsuppressible insulin-like activity, MSILA)和骨生长因子(skeletal growth factor, SGF)等。直到1987年后,学术用语才逐渐统一为IGF-I和IGF-II。

IGF-I和IGF-II是分别含有70和67个氨基酸的单链多肽,由3个二硫键联接,其基本结构与前胰岛素相似。IGF-I和IGF-II约有60%的结构相同,两者与胰岛素的结构约45%相同。研究中发现,IGF-I的基因位于人的第12号染色体上,长度约73Kb,含有6个外显子和至少2个启动基因;IGF-II的基因位于人的第11号染色体上,含有9个外显子和至少4个启动基因。不同启动基因的表达有组织特异性和特殊的发生方式。

从到目前为止的研究中发现,许多组织存在或生成IGF-I和IGF-II,包括人骨、鱼骨及哺乳动物的骨组织。IGF-I和IGF-II由骨细胞生成并储存于骨。在骨细胞培养中发现,IGF-I和IGF-II均可兴奋骨细胞的增殖和I型骨胶原的生成,且与剂量有相关性。IGF-II在骨吸收与骨形成的偶联过程中起关键性作用。破骨细胞活性增强进行骨吸收的同时,通过自分泌或邻分泌的方式释放出储存于骨的IGF-II,IGF-II则作用于前成骨细胞或成熟的成骨细胞,使其活性增强并承担相应骨吸收部位的修复作用,生成新骨。任何影响IGF-II生成的因素的量或活性,均可导致这一偶联作用失平衡。

持续的新骨形成减少可导致骨质疏松症,而新骨形成持续增加则发生骨硬化症。

二、类胰岛素生长因子受体(IGF-R)

目前已知在正常细胞膜上有三种 IGF-R, 分别称为 I 型、II 型和 III 型 IGF-R, 其分子大小及 50%~60% 的结构与胰岛素受体一致。I 型 IGF-R 含有 $\alpha_1 \sim \beta_2$ 四个亚单位结构, 分子量 450,000, 有基本的酪氨酸酶生物活性。I 型受体对 IGF-I 和 IGF-II 有高度亲和性, 但对 IGF-II 的亲性和性低于 IGF-I 约 2~15 倍, I 型受体对胰岛素的亲和性约低 100~1000 倍, 依细胞类型和结合分析方法而异。

I 型 IGF-R (IGF-II/甘露糖 6-磷酸受体) 由一个单链多肽组成, 分子量为 250 000。

II 型 IGF-R 有两个结合位点, 其一为 IGF-I, 另一个为含蛋白的甘露糖-6-磷酸。II 型 IGF-R 对 IGF-II 有高度亲和力, 约高于对 IGF-I 的 500 倍, 但其对胰岛素无结合反应, 亦无酪氨酸激酶活性。I 型和 II 型 IGF-R 均已克隆化和氨基酸序列化。

最近从人 IM9 淋巴细胞和胎盘膜上发现的 III 型 IGF-R, 又称为胰岛素-IGF 混合受体, 其结构特点为等量的 IGF-I α - β 半受体与等量的胰岛素 α - β 半受体结合。III 型 IGF-R 对胰岛素和 IGF-I 的亲和力与 I 型 IGF-R 相似, 对 IGF-I 的亲和力约高于对胰岛素亲和力的 15~50 倍。

在研究中发现, 胰岛素能促进骨细胞增殖及增加骨肉瘤细胞 MG63 IGF-II 受体的数量; 睾酮治疗也能增加人骨细胞 II 型 IGF-R 的数量和加强 IGF-II 的作用。小鼠 I 型 IGF-R 缺

乏可导致宫内胚胎死亡。I 型 IGF-R 能调节 IGF-II 的摄取和降解, 也可调节 IGF-I 的作用。IGF 的大部分细胞作用通过与 I 型 IGF-R 结合而介导, 其信息传导途径和与 IGF 系统其它组成成分的相互作用正在研究之中。

三、类胰岛素生长因子结合蛋白(IGFBP)

目前已纯化和克隆出 6 种 IGFBP, 按顺序分别称为 IGFBP-1 至 IGFBP-6。在血浆、组织提取物和各种细胞的条件培养液中, IGF-I 和 IGF-II 与特殊的 IGFBP 结合。IGFBP 是多基因家族的一部分, 相互间约有 35% 的同源性。有关 IGFBP 的染色体部位、基因特征和主要功能见附表。

从各种细胞培养系统和到现在为止的整体研究发现, IGFBP 的主要功能有以下五个方面: (1) 作为血浆转运蛋白, 控制 IGF-I 和 IGF-II 从血管内外流; (2) 延长 IGF-I 和 IGF-II 的半衰期并调节它们的代谢清除率; (3) 提供组织或细胞的特异作用部位; (4) 直接调节 IGF-I 和 IGF-II 与它的受体之间的相互作用, 从而间接调控其生物作用; (5) 直接作用于某种细胞的功能, 已知至少有一种 IGFBP 是一种特异性细胞表面受体的配位体。

如附表所示, IGFBP 由几种激素和生长因子调节, 许多系统激素可影响或调节 IGFBP 的功能。PTH 兴奋骨细胞 IGFBP-4 的生成并直接促进骨吸收。1,25(OH)₂D₃ 在 MC3T3-E1 小鼠成骨细胞培养时兴奋 IGFBP-4 生成并抑制细胞增殖, 对大鼠成骨细胞则兴奋 IGFBP-2 的生成。可的松和地塞米松能分别抑制大鼠成骨细胞 IGFBP-2 和 IGFBP-3 的生成。实验研究

附表 IGFBP 的染色体部位、基因特征、功能及调节因子

结构及功能	IGFBP-1	IGFBP-2	IGFBP-3	IGFBP-4	IGFBP-5	IGFBP-6
人染色体部位	7P	2q	7P	17q	2q	12
HOX 基因联合	HOXA	HOXD	HOXA	HOXB	HOXD	HOXC
分子量(KD)	29	36	40	25	29	34
磷酸化作用	+	-	+	-	+	?
蛋白水解作用	-	+	+	+	+	?
调节因子	Insulimage	Insulin(?)	CH, IGF	IGF, PTH	IGF, TGF- β	?

注: +, 兴奋作用, - 抑制作用 ? 不详

表明,IGFBP能抑制或兴奋IGF的作用。纯化的重组IGFBP-2能抑制IGF-Ⅰ引起的骨细胞增殖,两者剂量比为10:1,而IGFBP-3则增强大鼠成骨细胞培养时IGF-Ⅰ的作用。IGFBP-4能抑制IGF-Ⅰ和IGF-Ⅱ在骨细胞培养时兴奋增殖的作用。从人骨基质中提纯的IGFBP-5能增强IGF-Ⅰ对小鼠成骨细胞的作用。上述发现提示,局部的或系统性因素均可兴奋性或抑制性调节骨细胞的增殖作用。这种作用不仅与IGFBP兴奋或抑制性调节IGF的生物作用有关,也与各种激素和生长因子对IGFBP在不同组织中的不同作用有关。同时,局部骨组织内各种IGFBP的量和类型也是很重要的因素。

四、类胰岛素生长因子结合蛋白特异性蛋白水解酶(IGFBP-P)

最近的研究证实:IGF调节系统可能存在另外重要的组成部分,即IGFBP-P。已发现妊娠期间,血循环中特异性分解IGFBP的蛋白酶活性增强,导致血清IGFBP-3水平下降。这种变化有可能促使IGF与IGFBP的结合裂解,从而提高游离IGF在生长中胚胎内的生物利用度。在骨细胞的培养中亦发现类似作用,因此提示,IGFBP-P的作用可能主要是降低或解除IGFBP的某些生物学作用。

五、类胰岛素生长因子系统(IGF系统)对骨代谢的综合调节作用

血清IGF-Ⅰ水平随增龄而明显下降,女性绝经后血清IGF-Ⅰ水平明显低于绝经前。骨骼中IGF的含量亦随增龄而下降。同年龄女性,在体重及体重指数相似情况下,患骨质疏松症组IGF-Ⅰ和IGF-Ⅱ及骨密度明显低于对照组。提示IGF系统调节紊乱是骨质疏松症的重要病理机制之一。此外,限制热量摄入在导致成人和儿童负氮平衡的同时,引起IGF-Ⅰ分泌显著减少,成人IGFBP-1分泌增加和儿童IGFBP-3分泌减少。IGFBP-2无明显变化。限制蛋白质摄入同样导致成人和儿童的负氮平衡,但只引起成年人IGF-Ⅰ分泌减少。在成人和儿童中IGFBP-2水平均显著增加,而IGFBP-3在成人明显减少,在儿童则无明显变化。

无论是分子水平、细胞水平或整体水平的研究均显示,IGF系统有重要的骨代谢调节作用,尤其是在骨细胞微环境内的调节作用。IGF-Ⅰ和IGF-Ⅱ的生物效应是促进骨生成,而完成这一调节作用则需IGF系统各组成部分的协调,如(1)IGF-Ⅱ生成增加;(2)Ⅰ型IGF受体数量和亲和力增加;(3)IGFBP-4生成减少等。

IGF系统对骨代谢分子机制的调节作用非常复杂而且与多个控制点有关。已证实骨细胞能生成IGF和IGFBP并含有IGF-R,最近又发现存在IGFBP-P。如上所述,许多因素可兴奋性或抑制性调节上述各种物质的生物作用,而且这些物质之间亦存在复杂的相互调节作用。因此其中某一控制点或多个控制点失常均可能导致骨细胞增殖的调节紊乱,影响骨细胞的功能及干扰破骨细胞和成骨细胞的偶联作用,从而导致骨代谢的调节紊乱。

参 考 文 献

- 1 Cohick WS, Clemmons DR. The insulin-like growth factors, *Annu Rev Physiol*, 1993, 55: 131.
- 2 Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocrine Rev*, 1995, 16: 3.
- 3 Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. *Clin Orthoped Rel Res*, 1991, 263: 30.
- 4 Mohan S. Insulin-like growth factor binding proteins in bone cell regulation. *Growth Regul*, 1993, 3: 65.
- 5 Nicholas V, Prewett A, Bettica P, et al. Age related decreases in IGF-I and TGF- β in femoral cortical bone from both men and women: implications for bone loss with aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78: 1011.
- 6 Rindernecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor-I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem*, 1978a, 253: 2769.
- 7 Rindernecht E and Humbel RE. Primary structure of human insulin-like growth factor I. *FEBS Lett*, 1978b, 89: 283.
- 8 Smith WJ, et al. Effects of caloric or protein restriction on insulin-like growth (下转 80 页)

在 70 岁以上的老年人群,一些研究发现该人群髌骨骨折危险性的增加与骨量丢失和年龄增长有关^[5,7,8,9],股骨上端各部位 BMD 检测敏感性高于腰椎,对腰椎 BMD 正常,但有明显骨质增生者应参考股骨上端 BMD 作出正确评价。

参 考 文 献

- 1 Cooper C. Bone mass throughout life: bone growth and involution. in Francis RM (eds). Osteoporosis pathogenesis and management. UK: Kluwer Academic publishers, 1990, 1.
- 2 刘忠厚,段云波,刘广大,等. 中国健康人群皮质骨和松质骨骨量变化的研究. 见:刘忠厚主编. 骨质疏松研究与防治. 北京:化学工业出版社,1994,1-11.
- 3 Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 1986, 314, 1676.
- 4 刘忠厚,段云波,马海波,等. 骨质疏松症的诊断和

筛选. 中国老年学杂志,1995,15(1)53.

- 5 Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.* 1993,94,646.
- 6 Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, et al. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994, 271,128.
- 7 Renick NM, Greenspan SL. 'Senile' osteoporosis reconsidered. *JAMA.* 1989,261,1025.
- 8 Ross PD, Davis JW, Vogel JM, et al. A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1990,46,149.
- 9 Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women; the study of osteoporosis fractures research group. *JAMA.* 1990,263,665.

(上接 75 页)

- factor- I (IGF- I) and IGF-binding proteins in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab,* 1995,80,443.
- 9 Sussenbach JS. The gene structure of the insulin-like growth factor family. *Prog. in Growth Factor*

Res, 1989, 1:33.

- 10 Sussenbach JS. Structure and post-transcriptional regulation of expression of the human IGF- I and - I genes. In: Spencer EM (Ed), *Modern Concepts of Insulin-like Growth Factor.* New York: Elsevier, 1991, 639-654.