

IGF-1 在运动系统中的应用及研究进展

王德峰 综述 王仁成 陶如 审校

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)11-0853-04

摘要: 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是由 70 个氨基酸组成的具有内分泌、自分泌及旁分泌特性的单链多肽,分子量约为 7.5 ku,主要由人肝细胞合成和分泌,对机体生长发育起着重要调节作用,是软骨合成代谢的主要因子,能够保持软骨细胞在正常软骨中的代谢动态平衡,并且在体内改善软骨的愈合。还能定向诱导脂肪干细胞向软骨细胞方向分化。能显著刺激肌腱细胞的 DNA 和 I 型胶原的合成,以自分泌和旁分泌的形式调节骨骼细胞的功能,促进成骨细胞增殖、分化和募集,抑制细胞凋亡,刺激骨胶原的合成和 DNA 的转录,抑制胶原的降解,增加骨基质沉积。IGF-1 可以增加骨骼肌的蛋白合成,减少骨骼肌的蛋白降解。具有促进肌肉组织利用葡萄糖,促进受伤骨骼肌愈合的能力。

关键词: IGF-1; 运动系统

DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.11.017

The application of IGF-1 in sports system WANG Defeng, WANG Rencheng, TAO Ru. Affiliated Hospital of Taishan Medical College, Taian 271000, China

Abstract: Insulin-like growth factor(IGF-1) is a single chain polypeptide composed of 70 amino acids, and has properties of endocrine, autocrine and paracrine. The molecular weighs about 7.5 ku, and is mainly synthesized and secreted by human liver cells. It plays an important role in regulating the body growth and development, for instance it is the major cartilage anabolic factor that can keep cartilage cells in the dynamic balance in the normal metabolism of cartilage and improve the healing of the cartilage in the body, moreover, it can direct adipose stem cells to develop into cartilage cells, and also it can significantly stimulate the synthesis of DNA and type 1 collagen of tendon cells to regulate the function of bone cells in the form of autocrine and paracrine. On one hand, it promotes the produce, differentiation and gathering of osteoblasts and inhibits cell apoptosis. On the other hand, it increases bone matrix deposition by stimulating the transcription of DNA and the synthesis of collagen and inhibiting degradation of collagen. Last, IGF-1 can increase the protein synthesis and reduce the protein degradation in skeletal muscle, promote the use of glucose in muscle tissue, and promote the healing capacity of injured skeletal muscle.

Key words: IGF-1; Sports system

胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是由 70 个氨基酸组成的具有内分泌、自分泌及旁分泌特性的单链多肽,分子量约为 7.5 ku,主要由人肝细胞合成和分泌,对机体生长发育起着重要调节作用,其主要生物学效应有如下两类:①类似胰岛素的促进组织摄取葡萄糖,刺激糖原异生和糖酵解和促进蛋白质和脂肪合成,抑制蛋白质和脂肪分解,减少血液游离脂肪酸和氨基酸的浓度;②刺激 RNA, DNA 的合成,具有促进细胞增殖和分化功能。IGF-1 是一种潜在的促有丝

分裂剂,对肌腱细胞有促进分裂增殖的作用。目前在运动系统领域中越来越受到重视,现综述如下。

1 对软骨的作用

胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是软骨合成代谢的主要因子,能够保持软骨细胞在正常软骨中的代谢动态平衡,并且在体内改善软骨的愈合。在软骨增生区生长板内的软骨细胞有丰富的 IGF 受体,对 IGF 的增殖作用反应敏感。IGF-1 不仅能刺激细胞分裂增殖,而且增强细胞功能,促进蛋白多糖(proteoglycan, PG)及 II 型胶原的合成,尤其对白细胞介素-1 等造成的 PG 分解,能提高 PG 含量,利于软

骨修复。Preen Malladi 等^[1,2]研究表明生长因子和细胞因子均可诱导脂肪干细胞向软骨细胞方向分化,付勤等^[3]研究亦表明 IGF-1 能定向诱导脂肪干细胞向软骨细胞方向分化。

Fortier 等^[4]研究发现在马软骨缺损自然修复的过程中伴随着 IGF-1 基因表达的暂时增强。有研究发现 IGF-1 在 3~100 ng/ml 浓度范围内能显著促进培养的新西兰白兔的四肢关节正常软骨细胞增殖,提高 DNA 及葡萄糖醛酸的含量。葡萄糖醛酸是 PG 代谢中间产物,能间接反映基质中 PG 的含量。并发现 IGF-1 对软骨细胞的作用,以 3~100 ng/ml 作用 4 天最为有效^[5]。超过 100 ng/ml 浓度,无论是 DNA 量还是葡萄糖醛酸量均未见明显升高。提示了 IGF-1 的作用规律,在一定的浓度范围内,可促进软骨细胞的分裂和分泌 PG 的能力,且呈剂量、时间依赖关系。马进峰等^[6]亦在研究软骨生长因子对兔软骨细胞的作用时发现,IGF-1 的最佳刺激浓度为 30 ng/ml。

现已证实,软骨细胞可产生多种生长因子,并储存于软骨组织中,已有多项研究报道证明,多种生长因子之间可协同作用。有人认为,其他生长因子可以通过以下机制与 IGF-1 发生作用:①调节 IGF-1 受体来发挥其协同作用;②调节 IGF-1 诱导的受体自身磷酸化作用。③减少 IGFBP-3 的生成,从而调节 IGF-1 在细胞表面的结合位点并调节软骨细胞的增殖和分化。目前用 IGF-1 促进关节软骨缺损修复的方法有 3 种:①通过基因工程将 IGF-1 基因转染软骨细胞,软骨原始细胞或滑膜内细胞移植后向关节组织中提供更持久的 IGF-1;②将 IGF-1 复合于载体上并植于关节软骨缺损处,使载体中的 IGF-1 缓慢释放;③将 IGF-1 直接注射入关节腔,宋红星等^[7]在兔膝的股骨内髌软骨缺损处移植过软骨细胞后,将 IGF-1 注射入关节腔,结果显示 IGF-1 能促进软骨细胞修复兔膝关节软骨缺损。免疫组化检测证实修复组织有 II 型胶原。Inigo 等^[8]研究亦证明 IGF-1 能促进兔膝关节软骨损伤的修复。

2 对肌腱的作用

肌腱细胞是分化程度高而相对静止的细胞,生长能力很差,肌腱愈合是一个复杂和高度调节的过程,由大量的各种分子发动、支持并最终终止的过程。在许多肌腱愈合动物模型中的早期炎症阶段,IGF-1 显示高表达,似乎有助于成纤维细胞的增生和迁移以及随后胶原合成的增加。研究表明,IGF-1 是

一种潜在的促有丝分裂剂,对肌腱细胞有促进分裂增殖的作用,IGF-1 能以剂量依赖型的方式明显促进胶原、蛋白多糖等细胞外基质的生成,同时能促进肌腱细胞的分裂增殖及细胞外基质的产生。IGF-1 能显著刺激肌腱细胞的 DNA 和 I 型胶原的合成,DNA 合成代表肌腱的增殖,I 型胶原是肌腱基质的主要成分。

Abrahamsson 等^[9]研究发现 IGF-1 对肌腱细胞的 DNA 合成及基质合成有剂量依赖性,而且不同部位的肌腱对其反应不同。杨志明等^[10]还发现 IGF-1 促进肌腱细胞增殖主要是通过加快肌腱细胞 mRNA 的转录和各种蛋白的翻译合成,并加速其有丝分裂的完成,缩短了肌腱细胞的形成周期;Kurtz 等^[11]已经成功地使用了 IGF-1 来增加大鼠横断跟腱的愈合速率,横断后,每个肌腱均用 25ug 重组 IGF-1 (对循环蛋白有较低的结合力),以甲基纤维素凝胶作为载体。最早在横断和应用 IGF-1 后 24 h 就观察到对愈合组织明显的正性作用(根据对跟腱功能指数测量),这种作用一直持续到第 10 天和第 15 天。同一研究还证明了 IGF-1 减少损伤肌腱炎症和功能缺陷的能力。在实验中,切断 20 只大鼠的跟腱,随后注射炎症试剂角叉胶。随后再用重组 IGF-1 来治疗损伤,收集功能和生物力学资料。观察到接受 IGF-1 治疗的大鼠比没有接受 IGF-1 治疗的大鼠其由角叉胶引起的功能缺陷更少。

3 对骨的作用

IGF-1 是骨骼中含量最丰富的生长因子之一,是包括成骨细胞在内多种细胞的促有丝分裂剂,它以自分泌和旁分泌的形式调节骨骼细胞的功能,促进成骨细胞增殖、分化和募集,抑制细胞凋亡,刺激骨胶原的转录和 DNA 合成,抑制胶原的降解,增加骨基质沉积。而且破骨细胞的增殖和分化也需要 IGF-1 的参与,还可通过不依赖促有丝分裂的途径促进骨基质的合成和矿化。

刘人恺等^[12]研究表明张应力可刺激颅骨缝细胞分泌 IGF-1,其在骨缝牵张成骨过程中可能起着重要的调控作用。Hill 等^[13]实验发现 IGF-1 能促进体外培养的小鼠成骨细胞的增殖,并能抑制其凋亡。IGF-1 和生长激素(GH)共同刺激体外培养的人成骨样细胞发现 IGF-1 对其有促进增殖的作用,与 GH 合用有协同刺激增殖的作用,田宝鹏等^[14]研究亦发现 IGF-1 和 PDGF 可协同促进骨折愈合。IGF-1 可能通过增加细胞脱氧胸腺嘧啶核苷的合成而促进各年龄

人成骨细胞样细胞的增殖。

Thomas 等^[15]使用 IGF-1 刺激体外培养的人骨髓基质细胞(hBMSC, 是骨髓中具有分化潜能的非造血细胞, 能进一步分化为成骨细胞), 发现 IGF-1 以及它们的受体活性类似物能显著促进 hBMSC 的增殖和分化。对于分化的 hBMSC 或成熟的成骨细胞, IGF-1 能明显增加 I 型胶原的基因表达和蛋白合成。成骨细胞既能产生丰富的 IGF-1, 同时还表达 IGF-1 受体, 研究发现将 IGF-1 受体基因敲除的小鼠, 虽然体重和大小与正常小鼠相当, 但是骨形态计量学显示松质骨的含量减低, 骨小梁的数量及质量均明显降低, 骨形成尤其是骨的钙化能力显著降低。徐萍等^[16]研究发现 IGF-1 能明显增加成骨细胞的数量, ALP 的合成和钙化结节的形成。Hirukawa 等^[17]体外实验也显示 IGF-1 能使成骨样细胞和成纤维样细胞显著增加, 从而刺激骨的生长和改建。Sakata 等^[18]发现 IGF-1 可明显促进正常大鼠骨祖细胞的增殖和分化, 增强 ALP 的活性和骨的矿化。鲍圣涌等^[19]用“双固一通”针法治疗绝经后骨质疏松症实验发现, 针刺能够提高骨质疏松症模型大鼠 IGF-1 的水平, 与对照组比骨形态结构明显改善。

4 对骨骼肌的作用

肌肉缺血损伤可引起 IGF-1 的 RNA 和肽的表达水平增加, 甚至已经有人(Perrone 等 1995)证实牵拉肌肉也能提高在体肌肉 IGF-1mRNA 水平并促进 IGF-1 的自分泌。IGF-1 可以增加骨骼肌的蛋白合成, 减少骨骼肌的蛋白降解。在成肌细胞增生过程中, IGF-1 的表达一直升高, 直至复制高峰阶段达到最高水平, 而后开始下降。在分化阶段的成肌细胞中 IGF-1 也有轻度升高, 但其主要作用仍在于诱导成肌细胞增生而不是分化。岑石强等^[20]研究发现, IGF-1 对成肌细胞的增殖与分化均具有促进作用, 是通过减少 G1 期成肌细胞数量, 增加 S 期与 G2M 期细胞实现的。20 ng/mL IGF-1 能明显增加成肌细胞融合率 CK 合成。

Le Roith 等^[21]认为胰岛素受体和 IGF-IR 均能使骨骼肌吸收利用葡萄糖增加, 这同时也就是说 IGF-1 具有促进肌肉组织利用葡萄糖, 促进受伤骨骼肌愈合的能力。Chakravarthy 等^[22]指出 IGF-1 可以促进衰老的骨骼肌内的卫星细胞增殖, 是通过减弱细胞周期抑制因子(p27Kip1)来实现的。Deasy 等^[23]实验证实 IGF-1 是肌肉干细胞增殖有重要影响的细胞因子, 它们均能促进肌源性干细胞增殖。

5 IGF-1 应用的有关问题

5.1 剂量与效应

IGF 的量效关系尚不明, 仍需不断探索。

5.2 给药方式和剂型

外源生长因子给药途径主要是局部应用、腹腔注射和静脉注射。后来发现后两种全身给药用量大, 而且生长因子很快被稀释或降解失活, 效果不理想, 局部应用能与创面组织接触并不断缓慢少量释放出生长因子效果较好, 但若仅是局部使用含生长因子的水溶液则效果也十分有限, 故作为药物的生长因子剂型也很重要。

5.3 单独与配伍应用

床上愈合是由许多肽类生长因子参加调控的复杂过程, 各生长因子之间可能存在协同效应和拮抗效应, 筛选最佳配伍是应用生长因子治疗创伤的重要内容之一, 关于 IGF-1 的配伍应用问题尚未解决。

5.4 毒副作用与并发症

药用生长因子可能发生的毒副作用和并发症一直是令人担忧的问题。目前的动物实验虽然尚未发现在一定浓度范围内使用会产生毒副作用和并发症, 但大多数生长因子刺激细胞增殖, 并与某些癌基因转录相关, 长期使用是否会导致癌症或肥大性疤痕, 尚不得而知。因此从安全性考虑, 在临床广泛应用前需进一步深入研究可能发生的毒副作用和并发症。

【参考文献】

- [1] Preen Malladi, Yue Xu, Michael Chiou, et al. Effect of reduced oxygen tension on chondrogenesis and osteogenesis in adipose-derived mesenchymal cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006, 290(4): C1139-C1146.
- [2] Jerry I, Huang BS, Patricia AZ, et al. Chondrogenic Potential of Multipotential Cells from Human Adipose Tissue. *Plast Reconstr Surg* 2004, 113(2): 585-594.
- [3] 付勤, 王勇, 于冬冬, 等. 外源性 TGF- β 1 及 IGF-1 诱导大鼠脂肪干细胞向软骨细胞分化的实验研究. *中国骨质疏松杂志*, 2007, 13(12): 848-853.
- [4] Meinhart J, Fussenegger M, Hobling W. Stabilization of fibrin-chondrocyte for cartilage reconstruction. *Ann Plast Surg*, 1999, 42(6): 673-678.
- [5] 刘刚, 胡蕴玉, 马平, 等. 胰岛素样生长因子-I 对兔关节软骨细胞增殖及代谢的影响. *中国修复与重建外科杂志* 2002, 16(4): 228-230.
- [6] 马进峰, 陈晓亮, 王英振, 等. 软骨生长因子对兔软骨细胞作用的实验研究. *中华外科杂志* 2002, 40(8): 600-603.
- [7] 宋红星, 李佛保, 刘森, 等. 胰岛素样生长因子-I 对软骨细胞移

- 植修复关节软骨缺损的作用. 中华创伤杂志, 2001, 17: 679-680.
- [8] Inigo Izal, Carlos Alberto, Purification Rivalda, et al. IGF-1 gene therapy to protect articular cartilage in a rat model of joint damage. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, 2008, 128(2): 239-247.
- [9] Abrahamsson S. Similar effects of recombinant human insulin-like growth factor- I and II on cellular activities in flexor tendons of young rabbits Experimental studies in vitro. J orthop Res, 1997, 15(2) 256-262.
- [10] 杨志明, 项舟, 鄧立群, 等. 肌腱细胞类胰岛素生长因子 1 受体密度分析. 中国修复重建外科杂志, 1998, 12(3): 164-168.
- [11] Kurtz CA, Loebig TG, Anderson DD, et al. Insulin-like growth factor I accelerates functional recovery from Achilles tendon injury in a rat model. Am J Sports Med, 1999, 27(3): 363-369.
- [12] 刘人恺, 张奇峰, 马晓晴, 等. bFGF 和 IGF-1 在生长期山羊颅骨缝牵张成骨中的时空表达及意义. 四川大学学报, 2008, 39(4) 605-608.
- [13] Langdahl BL, Kassem M, Moller MK, et al. The effects of IGF-1 and IGF-11 on proliferation and differentiation of human osteoblasts and interactions with growth hormone. Eur J Clin Invest, 1998, 28(3): 176-183.
- [14] 田宝鹏, 陈雯辉, 潘海涛, 等. 脑外伤后胰岛素样生长因子-1 及血小板衍生生长因子对骨折愈合的影响. 首都医科大学学报, 2008, 29(1) 69-73.
- [15] Thomas T, Gori F, Spelsberg TG, et al. Response of bipotential human marrow stromal cells to insulin-like growth factors: effect on binding protein production, proliferation and commitment to osteoblasts and adipocytes. Endocrinology, 1999, 140(11): 5036-5044.
- [16] 徐萍, 张克勤, 刘超, 等. 重组人胰岛素样生长因子 I 对大鼠成骨细胞增殖和功能的影响. 南京医科大学学报, 2005, 25(7): 472-475.
- [17] Hirukawa k, Miyazawa k, Maeda H, et al. Effect of tensile force on the expression of IGF-1 and IGF-1 receptor in the organ-cultured rat cranial suture. Arch Oral Biol, 2005, 50(3) 367-372.
- [18] Sakata T, Ilalloran HZ, Elalieh HZ, et al. Skeletal unloading induces resistance to insulin-like growth factor I on bone formation. Bone, 2003, 33(6): 669-680.
- [19] 鲍圣涌, 王华, 阎德文, 等. “双固一通”针法对绝经后骨质疏松模型大鼠胰岛素样生长因子-1 及组织形态学的影响. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(9) 619-623.
- [20] 岑石强, 张峻梅, 黄富国, 等. IGF-1 促原代人胚骨髓肌成肌细胞体外增殖与分化的研究. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(1) 84-87.
- [21] Le Roith D, Kim H, Fernandez AM, et al. Inactivation of muscle insulin and IGF-I receptors and insulin responsiveness. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2002, 5(4) 371-375.
- [22] Chakravarthy MV, Booth FW, Spangenburg EE. The molecular responses of skeletal muscle satellite cells to continuous expression of IGF-1: implications for the rescue of induced muscular atrophy in aged rats. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2001, 11(Supp 1): 544-548.
- [23] Deasy BM, Qu-Peterson Z, Greenberger JS, et al. Mechanisms of muscle stem cell expansion with cytokines. Stem Cells, 2002, 20(1): 50-60.