

急性脑梗死患者血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平的变化

刘楠, 郑安, 陈玉玲, 范林, 黄华品, 郑祥雄

(福建医科大学附属协和医院神经内科, 福建省福州市 350004)

[主题词] 脑梗死, 急性; 胰岛素样生长因子1; 胰岛素样生长因子结合蛋白3

[摘要] 为探讨急性脑梗死患者血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平的动态变化及其临床意义, 采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测60例急性脑梗死患者(发病后第3天及第14天)和30例正常人血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平, 并根据影像学结果所显示的梗死灶的直径将所有患者分为大梗死组、中梗死组和小梗死组, 分析梗死灶大小对血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平的影响。结果发现脑梗死组发病后第3天和第14天血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平均显著低于正常对照组($P < 0.001$), 脑梗死组发病后第3天血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平显著低于第14天($P < 0.005$); 不同大小梗死灶组之间(发病后第3天和14天)血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平差异显著($P < 0.001$)。以上提示胰岛素样生长因子1可能对脑缺血区的神经元具有保护作用, 而且血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平受梗死灶大小的影响。

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

Serum Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Levels in Patients with Acute Cerebral Infarction

LIU Nan, ZHENG An, CHEN Yur-Ling, FAN Lin, HUANG Hua-Pin, and ZHEN Xiang-Xiong

(Department of Neurology in Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China)

[MeSH] Cerebral Infarction, Acute; Insulin-Like Growth Factor-1; Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3

[ABSTRACT] **Aim** To explore the change of serum insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 and their values of clinic. **Methods** Serum levels of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein 3 in sixty cases of acute cerebral infarction (the third day and the fourteenth day) and thirty cases of healthy subjects were measured with two-layer antibody sandwich ELISA. Then analyse the different between the patient and the normal controls. According to the diameter of infarction in the CT or MRI images, the patients were divided into three groups: large infarction (diameter ≥ 5 cm), middle infarction ($1.5 \text{ cm} \leq \text{diameter} < 5 \text{ cm}$) and small infarction (diameter $< 1.5 \text{ cm}$). Then analyze the relation between the range of the infarction and the levels of IGF-1 and IGFBP-3 in the serum. **Results** Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels of the patients (the third day and the fourteenth day) are much lower than those of healthy control groups ($P < 0.001$). Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels of the patients at the third day are much lower than that at the fourteenth day ($P < 0.005$). The levels of different infarction groups are quite different ($P < 0.001$). **Conclusions** Therefore serum IGF-1 may play a role in protecting the nerve cell in the area of infarction, and the range of the infarction may affect the serum levels of IGF-1 and IGFBP-3.

急性脑梗死是一种高发病率、高致残率和高死亡率的疾病, 至今尚未找到一种确切、有效的治疗方法。90年代以来, 国外有学者经动物实验研究发现胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factor, IGF-1) 能干扰缺血区神经元细胞的凋亡^[1]。然而, 国内有关 IGF-1 及其结合蛋白 (IGF binding protein, IG-

FBP) 的研究则刚刚起步, 且主要集中于内分泌系统^[2~4]。在脑血管疾病方面尚未见报道。本研究系统地观察了 60 例急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 患者血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平的动态变化, 并与正常人进行了对比分析, 从而对 IGF-1 和 IGFBP-3 在脑缺血组织中的保护作用以及二者的血清水平是否受梗死灶的影响做一初步探讨, 现报告如下。

[收稿日期] 2002-04-15 [修回日期] 2002-07-12

[作者简介] 刘楠, 男, 1962 年出生, 福建省福州市人, 副主任医师, 副教授, 主要从事脑血管疾病及神经免疫方面的研究。郑安, 男, 1939 年出生, 福建省福州市人, 主任医师, 教授, 主要从事脑血管疾病研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

脑梗死组为本科室于 1999 年 2 月至 2002 年 3 月期间收治住院的病人,均符合脑梗死标准诊断^[5],且经头颅 CT 或 MRI 确诊。其中男 38 例,女 22 例,年龄 54~79 岁,平均年龄 63.85 ± 8.74 岁,体重指数为 $27 \pm 5 \text{ kg/m}^2$,并根据梗死灶直径将其分为 3 组:大梗死组 13 例(梗死灶直径 $\geq 5 \text{ cm}$),中梗死组 29 例($1.5 \text{ cm} \leq \text{梗死灶直径} < 5 \text{ cm}$),小梗死组 18 例(梗死灶直径 $< 1.5 \text{ cm}$)。

正常对照组均来源于本院门诊体检者,且经头颅 CT 或 MRI 证实无脑血管疾病,共 30 例,其中男 17 例,女 13 例,年龄 55~70 岁,平均 60.28 ± 7.55 岁,体重指数 $25 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ 。

所有研究对象均无其它脑血管疾病以及肝、造血系统和内分泌系统等原发性疾病与精神病,且其它非实验因素(如性别、吸烟和高血压等)分布情况类似。另外,脑梗死组住院期间所用药物基本一致,未用激素类药物。

1.2 血清胰岛素样生长因子 1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 3 的测定

所有病例均于发病后第 3 天及 14 天早晨 7:00 抽取静脉血 3 mL,迅速放入 4℃冰箱静置 1~2 h 待凝,凝固后以高速冷冻离心机(3000 r/min)离心 15 min,分离血清,置入 -30°C 低温冰箱保存待测。所有标本收集完后(包括对照组),采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法定量测定 IGF-1 和 IGFBP-3 水平,具体操作步骤按说明书进行。检测 IGF-1 和 IGFBP-3 所用试剂盒分别为英国和美国产,均由晶美生物公司提供。

1.3 统计学方法

所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组数

据比较用 t 检验,多组数据比较采用 F 检验和 q 检验。所有结果均用 SAS6.4 统计软件包进行处理。

2 结果

2.1 急性脑梗死患者不同时期血清胰岛素样生长因子 1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 3 水平的变化

表 1(Table 1)表明,脑梗死组发病后第 3 天和 14 天血清 IGF-1 和 IGFBP-3 均显著低于正常对照组($P < 0.001$),脑梗死组发病后第 3 天血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平显著低于第 14 天($P < 0.05$)。

表 1. 急性脑梗死患者不同时期血清胰岛素样生长因子 1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 3 水平的变化。

Table 1. Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 in acute cerebral infarction patients and normal controls in different time($\bar{x} \pm s$).

Groups	n	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)		IGFBP-3 (mg/L)	
		3 d	14 d	3 d	14 d
Control	30	185 ± 30		4.0 ± 0.7	
ACI	60	94 ± 27^a	109 ± 25^a	2.2 ± 0.7^a	2.8 ± 0.8^a

a: $P < 0.001$, compared with control group.

2.2 梗死灶直径对血清胰岛素样生长因子 1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 3 的影响

不同大小梗死组发病后第 3 天及第 14 天血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平之间存在显著差异(F 检验, $P < 0.001$),而且经 q 检验,大、中、小梗死组血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平均显著低于正常对照组($P < 0.01$),不同梗死组两两比较血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平亦存在显著差异($P < 0.05$)(表 2, Table 2)。

表 2. 不同梗死组第 3 天及第 14 天血清胰岛素样生长因子 1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 3 的水平。

Table 2. Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 in different cerebral infarction groups at 3 and 14 d ($\bar{x} \pm s$).

Groups	n	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)		IGFBP-3 (mg/L)	
		3 d	14 d	3 d	14 d
Control	30	185 ± 30		3.99 ± 0.71	
Larger infarction	13	72.18 ± 20.22^{ab}	83.31 ± 24.15^{ab}	1.59 ± 0.36^{ab}	1.87 ± 0.46^{ab}
Middle infarction	29	91.49 ± 20.69^a	109.49 ± 21.01^a	2.139 ± 0.51^a	2.80 ± 0.57^a
Small infarction	18	112.72 ± 19.00^a	125.47 ± 17.06^a	2.87 ± 0.64^a	3.34 ± 0.85^a

a: $P < 0.01$, compared with control group, b: $P < 0.05$, compared with another infarction group.

3 讨论

胰岛素样生长因子 1 是一种由 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,由 3 个二硫键形成链内交连,相对分子量约为 11 kDa,多种器官和组织均能分泌胰岛素样生长因子

1, 以人体肝细胞为主, 对机体生长发育起着重要作用。而一般认为胰岛素样生长因子1的生物活性受胰岛素样生长因子受体和胰岛素样生长因子结合蛋白的调节。循环中的胰岛素样生长因子1只有少部分是游离的, 其大部分与胰岛素样生长因子结合蛋白结合, 迄今为止已发现的胰岛素样生长因子结合蛋白家族有6位成员, 即胰岛素样生长因子结合蛋白1~6, 它们的结构相似, 但以胰岛素样生长因子结合蛋白3对胰岛素样生长因子1活性的影响最大, 而且胰岛素样生长因子结合蛋白3结合胰岛素样生长因子1的量最多, 可在血液中结合, 因而对胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3进行进一步研究, 为临床治疗急性脑梗死找到一种新的可靠方法已成为目前的研究热点之一。

本研究结果表明急性脑梗死患者血清胰岛素样生长因子1在第3天及第14天时水平($94 \pm 27 \mu\text{g/L}$, $109 \pm 25 \mu\text{g/L}$)均显著低于正常对照组($185 \pm 30 \mu\text{g/L}$) ($P < 0.001$), 与Schwab等^[7]报道的结果相近, 但其作用机制目前尚未完全明了, 有人经体外实验证明胰岛素样生长因子1能抑制神经元细胞凋亡^[8], 因此胰岛素样生长因子1可能通过抑制神经细胞凋亡而发挥神经营养作用。本研究同样发现急性脑梗死组血清胰岛素样生长因子结合蛋白3第3天及第14天的水平($2.2 \pm 0.7 \text{ mg/L}$, $2.8 \pm 0.8 \text{ mg/L}$)明显低于正常对照组($4.0 \pm 0.7 \text{ mg/L}$) ($P < 0.001$), 而其下降趋势与胰岛素样生长因子1相似, 所以胰岛素样生长因子结合蛋白3与胰岛素样生长因子1可能作为一个功能单位而起作用。胰岛素样生长因子结合蛋白3的作用主要有2个方面: 其一是延长胰岛素样生长因子1的半衰期, 使胰岛素样生长因子1能够更持久地作用于缺血区神经细胞; 其二可以介导胰岛素样生长因子1与其受体的作用。脑梗死组第14天血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平较第3天明显升高 ($P < 0.05$), 但仍低于正常对照组, 这可能与机体处于急性期应激状态有关, 并推测随着损伤区脑组织的修复, 血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平将可能逐渐恢复正常。

研究结果还表明不同大小梗死灶组之间发病后第3天及14天血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平均存在显著差异($P <$

0.001), 而且大梗死组血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平显著低于中梗死组、小梗死组及正常对照组($P < 0.05$), 说明梗死灶大小是影响血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平的重要因素。Beilharz等^[9]发现在脑缺血区损伤较轻时胰岛素样生长因子1表达仅局限于大脑皮质, 而严重损伤时弥漫于整个受损区半球。因此推断, 梗死灶大小与血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平可能呈负相关, 这有待进一步研究证实。究其原因, 可能是脑梗死发生后, 血脑屏障受损, 胰岛素样生长因子1与胰岛素样生长因子结合蛋白3结合后由血液循环进入脑组织, 导致血清胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3水平显著降低, 这种机体的保护性自我调节作用使大量的胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子结合蛋白3在脑缺血区抑制神经元细胞的凋亡, 减小梗死区面积或阻止梗死面积的进一步扩大。综上所述, 本研究认为胰岛素样生长因子1对脑缺血组织具有神经营养保护作用及其血清水平受梗死灶大小的影响, 而且胰岛素样生长因子1临床应用将有可能成为本世纪治疗急性脑梗死的手段之一。

[参考文献]

- [1] Guan J, Williams CE, Skinner SJ, et al. The effects of insulin-like growth factor (IGF-1, IGF-2) and des-IGF-1 on neuronal loss after hypoxic-ischemic brain injury in adult rats: evidence for a role for IGF binding proteins. *Endocrinology*, 1996, **137** (3): 893-898
- [2] 赵红, 汪承亚, 段宇, 等. 老年2型糖尿病患者胰岛素治疗后胰岛素样生长因子-1的变化. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, **17**(5): 295-297
- [3] 高萍, 张中超, 李强, 等. 糖尿病患者血浆胰岛素样生长因子-1的水平. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, **17**(3): 161
- [4] 吴琳琳, 俞茂华, 孙侃, 等. 甲状腺功能亢进对血清生长激素和胰岛素样生长因子-1的影响. *上海医科大学学报*, 1998, **25**(1): 34
- [5] 中华神经科学会. 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, **29**: 379-380
- [6] Johnston BM, Mallard EC, Williams CE, et al. Insulin-like growth factor-1 is a potent neuronal rescue agent after hypoxic-ischemic injury in fetal lambs. *J Clin Invest*, 1996, **97** (2): 300-308
- [7] Schwab S, Spranger M, Krempien S, et al. Plasma insulin-like growth factor I and IGF binding protein 3 levels and in patients with acute cerebral ischemic injury. *Stroke*, 1997, **28** (9): 1744-1748
- [8] Galli C, Meucci O, Scorziello A, et al. Apoptosis in cerebellar granule cells is blocked by high KCL, forskolin, and IGF-1 through distinct mechanisms of action: the involvement of intracellular calcium and RNA synthesis. *J Neurosci*, 1995, **15** (2): 1172-1179
- [9] Beilharz EJ, Russo VC, Butler G, et al. Co-ordinated and cellular specific induction of the components of the IGF/IGFBP axis in the rat brain following hypoxic-ischemic injury. *Brain Res Mol Brain Res*, 1998, **59** (2): 119-134

(此文编辑 朱雯霞)