

- from neo natal intensive care unit autopsies[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 127(6): 629 - 631.
- [13] Jiang ZD, Zang L, Wu YY, *et al.* Brainstem auditory evoked response from birth to adulthood; development of wave amplitude [J]. Hear Res, 1993, 68(1): 35 - 41.
- [14] Jiang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. Brainstem auditory evoked potentials recorded using maximum length sequences in term neonates [J]. Biol Neonate, 1999, 76(4): 193 - 199.
- [15] Jiang ZD, Tierney TS. Development of human peripheral hearing revealed by brainstem auditory evoked potentials [J]. Acta Paediatr, 1995, 84(11): 1216 - 1220.
- [16] Kile JE. Identification of hearing impairment in children; a 25-year review [J]. Infant Toddler Intervention, 1993, 3: 155 - 161.
- [17] 徐秀, 王穗芬, 彭咏梅, 等. 上海地区 2378 名新生儿听力筛查分析 [J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(11): 571 - 573.
- [18] Morlet T, Moulin A, Putet G, *et al.* Hearing disorders screening in neonates at risk [J]. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2001, 118(1): 11 - 18.
- [19] Elca TS. Neonatal hearing screening [M]. Philadelphia: Taylor, 1986: 3.
- [20] 王穗芬, 刘湘云. 1082 例听力障碍儿的高危因素分析 [J]. 中华儿童保健杂志, 1994, 2(5): 261.
- [21] Erenberg A, Lemons J, Sia C, *et al.* Newborn and infant hearing loss; detection and intervention [J]. Pediatrics, 1999, 103(2): 527 - 530.
- [22] American Academy of Pediatrics. Newborn and infant hearing loss; detection and intervention [J]. Pediatrics, 1999, 103(2): 527 - 530.
- [23] Siniger YS, Doyle KJ, Moore JK. The case for early identification of hearing loss in children. Auditory system development, experimental auditory deprivation, and development of speech perception and hearing [J]. Pediatr Clin North Am, 1999, 46(3): 1211.
- [24] Zimmerman MC, Morgan DE, Dubno JR, *et al.* Auditory brain stem evoked response characteristics in the full-term newborn infant [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1987, 96(3 Pt 1): 291 - 299.
- [25] White KR, Maxon AB. Universal screening for infant hearing impairment; not simple, not risk-free, not necessarily beneficial, and not presently justified [J]. Pediatrics, 1995, 32(3): 201 - 211.
- [26] Gorga M, Neely S, Bergman B, *et al.* Otoacoustic emissions from normal-hearing and hearing-impaired subjects [J]. J Acoust Soc Am, 1993, 93(4 Pt 1): 2050 - 2060.
- [27] Mehl AL, Thomson V. The Colorado newborn hearing screening project 1992 - 1999, on the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening [J]. Pediatrics, 2002, 109(1): E7.
- [28] Early identification of hearing impairment in infants and young children [J]. NIH Consensus Statement, 1993, 11(1): 19 - 24.
- [29] Grandori F, Lutman M. European consensus statement on neonatal hearing screening (Milan, May 15 - 16, 1998) [J]. Am J Audiol, 1999, 8(1): 19 - 20.
- [30] Lasky RE. Rate and adaptation effects on the auditory evoked brainstem response in human newborns and adults [J]. Hear Res, 1997, 111(1/2): 165 - 176.
- [31] Thornton ARD, Slaven A. Auditory brainstem potentials recorded at fast stimulation rates using maximum length sequences [J]. Br J Audio, 1993, 27(3): 205 - 210.
- [32] Jiang ZD, Brosi DM, Shao XM, *et al.* Maximum length sequence brainstem auditory evoked potential in term infants after perinatal hypoxia-ischaemia [J]. Pediatr Res, 2000, 48(5): 639 - 645.
- [33] Bell SL, Allen R, Lutman ME. The feasibility of maximum length sequences to reduce acquisition time of the middle latency response [J]. J Acoust Soc Am, 2001, 109(3): 1073 - 1081.
- [34] Hine JE, Ho CT, Slaven A, *et al.* Comparison of transient evoked otoacoustic emission thresholds recorded conventionally and using maximum length sequences [J]. Hear Res, 2001, 156(1/2): 104 - 114.
- [35] Jirsa RE. Maximum length sequences-auditory brainstem responses from children with auditory processing disorders [J]. J Am Acad Audiol, 2001, 12(3): 155 - 164.
- [36] Jiang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. Auditory neural responses to click stimuli of different rates in the brainstem of very preterm babies at term [J]. Pediatr Res, 2002, 51(4): 454 - 459.

[文章编号] 1000-2200(2010)01-0106-03

· 综 述 ·

胰岛素样生长因子- I 与高血压关系的研究进展

寿广丽 综述, 蔡鑫 审校

[关键词] 胰岛素样生长因子- I; 高血压; 综述

[中国图书资料分类号] Q 58; R 544. 1 [文献标识码] A

在原发性高血压的发生发展过程中, 许多生长因子发挥了一定的作用。近来发现胰岛素样生长因子- I (IGF- I) 不仅参与胚胎发育、创伤修复和肿瘤生长等过程的调节, 而且

还促进心肌细胞肥大和动脉平滑肌细胞增生, 参与高血压及其靶器官受损的过程。现对 IGF- I 与高血压关系的研究进展作一综述。

1 IGF- I 的来源、结构与生物学作用

IGF- I 是一种由 70 个氨基酸残基构成, 相对分子质量约 7 500 的单链蛋白, 其 48% 的氨基酸序列与胰岛素原相似, 和胰岛素有结构同源性, 广泛存在于机体多种组织中^[1]。机体中的 IGF- I 主要由肝细胞分泌, 部分来自组织的自分泌

[收稿日期] 2008-10-31

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 心血管内科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 寿广丽(1982-), 女, 硕士研究生。

[通讯作者] 蔡鑫, 研究生导师, 主任医师, 教授。

或旁分泌,在血液中可检测到具有活性的 IGF- I。循环中 IGF- I 的运载和贮存方式主要通过 IGF 结合蛋白(IGFBP)结合,结合后可以降低循环中游离 IGF- I 的浓度,从而对 IGF- I 起调节作用。IGF- I 具有类似胰岛素样代谢效应,并可以促进细胞分化、增殖。IGF- I 主要与 IGF- I 受体(IGF- I R)结合,两者有较高的亲和力;亦能与 IGF- II R 结合,但亲和力低。IGF- I R 四聚体形式,由两个 α 亚单位和两个 β 亚单位通过二硫键结合而成。两个 α 亚单位都位于细胞的外表面,同时都受到糖基化的修饰。IGF- I R 的 α 亚单位组成胞外配体结合区,含有和 IGF- I 的结合位点; β 亚单位中含有 ATP 结合位点和酪氨酸激酶区。IGF- I 与其受体结合后通过磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、蛋白激酶 C(PKC)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等细胞内信号传导途径,最终完成各种生物学效应。IGF- I 通过自分泌、旁分泌和内分泌的方式作用于靶器官,发挥很强的促有丝分裂原作用,刺激 DNA 合成,影响细胞的增殖和分化,在胚胎发育、细胞正常生长发育、神经生长、肿瘤免疫等方面起着重要作用。IGF- I 也参与蛋白质和脂类代谢,能显著改变正常人体成分分布,包括脂肪减少、肌肉比重增高、体重增加等。血清 IGF- I 水平可以反映机体氮平衡的变化,血清 IGF- I 的测定已被作为了解蛋白-能量代谢的一个指标应用于临床。IGF- I 与高血压、糖尿病及其并发症的发生、发展密切相关,并参与多种心脑血管疾病的发病过程^[2-3],能引起新生物及某些组织增生,引起动脉平滑肌细胞增生,导致动脉狭窄,促进血管上皮增生,使心脏后负荷增加,从而导致心肌代偿性肥厚。

2 IGF- I 与高血压左心室肥厚

有报道高血压患者中约有 1/3 出现左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH),部分患者甚至会先于高血压出现,另有一些高血压患者尽管血压得到长期有效控制,但 LVH 仍会出现。因此,在高血压病程中压力-容量负荷异常并非是 LVH 的单一因素,非机械因素在 LVH 的发生和发展过程中也扮演重要角色。左室重构的生物学效应主要是由血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)介导的。而且 Ang II-AT1R 介导 IGF- I 协同参与左心室重构^[4]。动物实验表明^[5],在自发性高血压大鼠(SHR)心肌细胞,IGF- I 和 IGF- I R 呈高表达,而 WKY 大鼠心肌细胞几乎无 IGF- I 及 IGF- I R 表达,且缬沙坦能有效降低血压和抑制心肌肥厚,抑制 IGF- I 系统的过度表达,通过阻断 IGF- I 系统表达而有效抑制和逆转心肌肥厚,表明 IGF- I 和 IGF- I R 参与了心肌肥厚的病理过程。高血压时,心肌细胞 IGF- I 和 IGF- I R 表达增加的可能机制为:(1)持续压力负荷增加使心肌细胞表达 IGF- I 上调^[6];(2)心肌细胞自分泌 IGF- I 刺激心肌细胞 IGF- I R 的表达增加^[7];(3)Ang II 通过其 AT1R 刺激 IGF- I 和 IGF- I R 表达增加^[8],Ang II 可以降低循环中的 IGF- I 浓度,但可增加心肌局部 IGF- I 和 IGF- I R 的表达^[9],提示 IGF- I 与 IGF- I R 特异性结合,刺激细胞增殖和分化,可能是肾素-血管紧张素-醛固酮系统促使心肌肥厚的作用途径之一。陈天适^[10]研究结果显示,原发性高血压患者组的 IGF- I 水平较健康组明显升高,而且高 IGF- I 水平与左室质量指数(LVMI)呈显著正相关,提示 IGF- I 参与心肌肥厚的发生发展。由于 IGF- I 可增加细胞蛋白、促进心肌细胞肥大,因此 IGF- I 可作为评价

原发性高血压发展严重性及并发症的一个灵敏指标,尤其可用于药物治疗逆转 LVH 作用和疗效的判断标准之一。高血压伴 LVH 患者的基础血清 IGF- I 水平较无 LVH 者明显增高,胰岛素抵抗促进左室肥厚的作用可能与其升高 IGF- I 水平有关^[11]。动物实验发现 IGF- I 在 SHR 心肌组织内的表达增高,且与心肌肥厚同步,提示其参与了心肌肥厚发生发展的过程。Pauliks 等^[12]研究发现,高血压患者的肥厚心肌 IGF- I 合成较正常心肌明显增加,心肌 IGF- I mRNA 表达水平升高,认为心肌自分泌 IGF- I 可能参与了心肌肥厚的过程。Sundgren 等^[13]研究表明,IGF- I 通过细胞外信号调节激酶通路刺激心肌细胞增殖和肥大,通过 PI3K 通路刺激心肌细胞的分化。IGF- I 的可能作用机制还包括影响凋亡细胞周期,促进心肌细胞 S 期增殖,蛋白合成增多以及抗凋亡作用;IGF- I 能够促进血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶的合成^[14]等。

3 IGF- I 与高血压的关系

研究^[15-16]表明,原发性高血压患者血清 IGF- I 水平明显高于正常人,而且随病情的加重而升高;高血压伴有 LVH 者高于无 LVH 者。提示高血压患者的循环 IGF- I 水平升高,其升高的程度与高血压病情的严重程度有关,IGF- I 可能参与高血压 LVH 的调节。IGF- I 可刺激血管平滑肌细胞的增殖和迁移,加速动脉粥样硬化的进程。研究发现,老年高血压患者随血压升高,颈动脉内膜中层厚度渐增厚,血清 IGF- I 水平渐升高^[3]。也有研究显示^[17],原发性高血压患者有发生胰岛素抵抗的趋势,而 IGF- I 可能是原发性高血压中影响胰岛素抵抗的独立因素之一。IGF- I 通过磷酸肌醇依赖性激酶-1 和磷酸肌醇依赖性激酶-2 调节了血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶的活性,其中磷酸肌醇依赖性激酶-1 和磷酸肌醇依赖性激酶-2 信号通路间的相互干扰可能在高血压合并高胰岛素血症、肥胖和胰岛素抵抗的发病机制起着重要的作用^[18]。研究还发现^[19-20],血中 IGF- I 水平与动脉血压呈正相关,心脏内 IGF- I 及其受体的表达随血压的增高而逐渐增加;前者的研究还表明,IGF- I 对去甲肾上腺素引起的血管收缩失去反应,提示 IGF- I 舒血管作用的丧失可能是高血压的发病机制之一。Tian 等^[17]调查发现,血 IGF- I 水平与体重指数和腰/臀比一样,是原发性高血压的独立危险因素。Standley 等^[21]发现抗增殖作用的 NO 能刺激 IGF- I 的分泌,并与 IGF- I 共同调控血管平滑肌的增生,最终导致血管壁增厚。但 Nolan 等^[22]则认为高血压早期血管平滑肌的增生是由于细胞对 NO 抗增殖效应的敏感性降低引起,而非 IGF- I 和 NO 的相互调节失衡所致。体外试验提示,随着 IGF- I 浓度增加,能够激活心肌细胞钙离子通道、钠-钙交换、磷脂酰肌醇 3-激酶通道,使心肌细胞产生正性肌力作用^[23]。IGF- I 与高血压及其并发症的发生、发展密切相关,可能机制有:(1)IGF- I 通过自分泌、旁分泌两种途径在原发性高血压中升高,可刺激细胞从 G1 期进入 S 期,促进血管平滑肌细胞、内皮细胞增殖,调节动脉壁厚度。且高血压诱导心肌 IGF- I mRNA 显著增加,导致心肌中 IGF- I 浓度增加,与受体结合后增加 DNA、RNA 和蛋白质的合成及原癌基因的表达。(2)IGF- I 能通过有丝分裂原激活的蛋白激酶途径上调 AT- II 1 型受体基因表达,增加收缩血管与醛固酮释

放作用,还能促进培养的血管平滑肌细胞血管紧张素原的生成,从而促进血压升高,心肌血管重塑。

综上所述,IGF- I 与高血压及高血压 LVH 的关系十分密切。IGF- I 参与了高血压发生和发展的病理生理过程,但确切机制尚需进一步研究。在体内 IGF- I 以血液中的浓度最高,因此可测定其血清水平并分析其与某些并发症的关系,以 IGF- I 调控或作用途径为靶点的研究将有可能为高血压及高血压 LVH 的防治提供新的策略。

[参 考 文 献]

- [1] Nixon AJ, Brower-Toland BD, Sandell LJ. Primary nucleotide structure of predominant and alternate splice forms of equine insulin-like growth factor I and their gene expression patterns in tissues[J]. *Am J Vet Res*, 1999, 60(10): 1234 - 1241.
- [2] Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, *et al.* Circulating insulin and insulin growth factor-I are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension [J]. *Circulation*, 1999, 100 (17): 1802 - 1807.
- [3] 褚熙, 高光, 王建春, 等. 老年高血压病患者 IGF- I 与颈动脉内膜中层厚度关系的研究 [J]. *医学影像学杂志*, 2005, 15 (7): 538 - 540.
- [4] Haddad GE, Blackwell K, Bikhazi A. Regulation of insulin-like growth factor- I by the renin-angiotensin system during regression of cardiac eccentric hypertrophy through angiotensin-converting enzyme inhibitor and AT1 antagonist [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2003, 81 (2): 142 - 149.
- [5] 段小春, 王晋明, 胡钢英, 等. 缬沙坦和螺内酯对自发性高血压大鼠心肌胰岛素样生长因子- I 的影响 [J]. *高血压杂志*, 2005, 13 (8): 496 - 499.
- [6] Modesti PA, Vanni S, Bertolozzi I, *et al.* Early sequence of cardiac adaptations and growth factor formation in pressure-and volume-overload hypertrophy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279 (3): H976 - H985.
- [7] Eickels MV, Vetter H, Grohe C. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition attenuates insulin-like growth factor-I (IGF-I) induced cardiac fibroblast proliferation [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 131 (8): 1592 - 1596.
- [8] Brink M, Chrast J, Price SR, *et al.* Angiotensin II stimulates gene expression of cardiac insulin-like growth factor I and its receptor through effects on blood pressure and food intake [J]. *Hypertension*, 1999, 34 (5): 1053 - 1059.
- [9] Delafontaine P, Brink M. The growth hormone and insulin-like growth factor- I axis in heart failure [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2000, 61 (1): 22 - 26.
- [10] 陈天适. 赖诺普利对高血压患者胰岛素样生长因子- I 水平和左室重构的干预 [J]. *实用诊断与治疗杂志*, 2006, 20 (12): 872 - 874.
- [11] 邱洪敏, 周晓辉, 穆玉明, 等. 原发性高血压及左室肥厚患者血清 IGF- I 和胰岛素抵抗的研究 [J]. *新疆医科大学学报*, 2006, 29 (2): 122 - 124.
- [12] Pauliks LB, Cole KE, Mergner WJ. Increased insulin-like growth factor- I protein in human left ventricular hypertrophy [J]. *Exp Mol Pathol*, 1999, 66 (1): 53 - 58.
- [13] Sundgren NC, Giraud GD, Schultz JM, *et al.* Extracellular signal-regulated kinase and phosphoinositid-3 kinase mediate IGF- I induced proliferation of fetal sheep cardiomyocytes [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 285 (6): R1481 - R1489.
- [14] Stawowy P, Kallisch H, Kilimnik A, *et al.* Proprotein convertases regulate insulin-like growth factor 1-induced membrane-type I matrix metalloproteinase in VSMCs via endoproteolytic activation of the insulin-like growth factor-1 receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 321 (3): 531 - 538.
- [15] 汪明灯, 高修仁, 梁鉴波. 胰岛素样生长因子- I 与高血压患者血压水平、心肌及血管重构的关系 [J]. *新医学*, 2006, 37 (1): 20 - 22, 42.
- [16] 贺利平, 赵兴胜, 吴云. 高血压左室肥厚与三种血管活性因子水平的相关性研究 [J]. *中国心血管病研究*, 2008, 6 (5): 346 - 348.
- [17] Tian H, Ma A, Li C, *et al.* Correlative factors of insulin resistance in essential hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2000, 23 (3): 265 - 270.
- [18] Perrotti N, He RA, Phillips SA, *et al.* Activation of serum-and glucocorticoid- induced protein kinase (Sgk) by cyclic AMP and insulin [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (12): 9406 - 9412.
- [19] Vecchione C, Colella S, Fratta L, *et al.* Impaired insulin-like growth factor I vasorelaxant effects in hypertension [J]. *Hypertension*, 2001, 37 (6): 1480 - 1485.
- [20] Galderisi M, Vitale G, Lupoli G, *et al.* Inverse association between free insulin-like growth factor- I and isovolumic relaxation in arterial systemic hypertension [J]. *Hypertension*, 2001, 38 (4): 840 - 845.
- [21] Standley PR, Stanley MA, Senechal P, *et al.* Activation of mitogenic and antimitogenic pathways in cyclically stretched arterial smooth muscle [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281 (6): E1165 - E1171.
- [22] Nolan BP, Senechal P, Waqar S, *et al.* Altered insulin-like growth factor- I and nitric oxide sensitivities in hypertension contribute to vascular hyperplasia [J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16 (5 Pt 1): 393 - 400.
- [23] Lewinski DV, Voss K, Hulsmann S, *et al.* Insulin-like growth factor-I exerts Ca²⁺-dependent positive inotropic effects in failing human myocardium [J]. *Circ Res*, 2003, 92 (2): 169 - 176.