

综述 ·

IGF轴与胎儿生长调节

贲晓明,秦玉明 综述 吴圣楣,蔡威 审校

[摘要] 胰岛素样生长因子(IGFs)及其受体、结合蛋白、结合蛋白酶构成IGF轴,在胎儿生长调节中起关键作用;IGF转基因动物生长加速,IGF基因敲除动物宫内生长迟缓;宫内生长发育迟缓小样儿IGF轴异常,重组IGF^r对其有治疗作用。

[关键词] 胰岛素样生长因子;转基因动物,基因敲除;宫内生长发育迟缓

[中图分类号] R-322 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2000)03-0237-02

生长激素(Growth Hormone, GH)是出生后体格生长调节的主要激素, GH通过诱导肝脏及其他靶细胞产生生长介素(somatomedins)而发挥其生物学活性。生长介素因其在结构上与胰岛素前体有高度同源性、且可作用于胰岛素受体、因而称之为胰岛素样生长因子(Insulin-like Growth Factors, IGFs)^[1]。IGFs及其受体、结合蛋白、结合蛋白酶构成IGF轴,在胎儿生长调节中起关键作用^[1,2]。

1 IGF轴

1.1 IGFs

现已明确的IGFs包括IGF-Ⅰ及IGF-Ⅱ,分子量均为7KD左右,含有A、B、C、D四个结构域(domains)。IGF-Ⅰ基因全长95Kb,含6个外显子,位于12号染色体长臂;IGF-Ⅱ基因全长35Kb,含9个外显子,位于11号染色体短臂,与胰岛素基因毗邻,该区为所有哺乳动物父源印迹区(Paternally Imprinted Area),仅父源等位基因表达^[1]。

1.2 IGF受体(IGF Receptors)

IGFs可作用于Ⅰ型IGF受体、Ⅱ型IGF受体及胰岛素受体。Ⅰ型IGF受体与胰岛素受体均为四联片段异构体(heterotetramers),由一对α亚单位及一对β亚单位构成;两个α亚单位由二硫键相连,在胞外与配体结合;β亚单位与α亚单位通过二硫键相连,在胞内行使酪氨酸激酶(Tyrosine Kinase)活性。IGFs受体与配体结合后,受体二聚体中两个α亚单位交互磷酸化,磷酸化受体Tyr-P可作为选

择性接点,同胞内胰岛素受体底物(Insulin Receptor Substrates, IRS-1及IRS-2)分子上SH₂区域相结合,活化IRS-1及IRS-2形成新的Tyr-P,传递细胞内信息。

Ⅱ型IGF受体结构上与Ⅰ型IGF受体相差甚远,且主要与IGF-Ⅱ结合。Ⅱ型IGF受体与某些细胞因子受体有较高同源性、能结合含有b-甘露糖的配体(Mannose-b-Phosphate-Containing ligande)。Ⅱ型IGF受体分子量为270Kb,含有15个同样的胞外结构域和一个小的胞内结构域,其信号传递机制至今仍知之甚少^[1]。

1.3 IGF结合蛋白(IGF Binding Proteins, IGFBPs)

IGFBPs是一组与IGFs有高度亲和力的蛋白质。血浆中99%IGFs处于IGFBPs结合状态,这种结合可调节IGFs与IGF受体结合,从而调控IGFs生物活性。人类IGFBPs由至少6种蛋白质构成,这6种IGFBPs的cDNA具有高度一致性;其中IGFBP-3是血浆中及组织中主要的IGFBPs,常与IGF及不耐酸亚单位(Acid Labile subunit)组成150Kb的复合体^[1]。

1.4 IGF结合蛋白酶(IGFBP Proteases)

IGFBP蛋白酶是一组能劈开IGFBPs,释放IGFBP结合的IGFs的酶蛋白分子。在妊娠妇女以及在重症疾病患者(如恶液质,前列腺癌晚期等)血浆中可见到IGFBP-3被分解成小分子片段;这些分解IGFBPs的蛋白酶常是激肽释放酶家庭成员(Kallikreins),如前列腺特异性抗原(Prostate Specific Antigen),神经生长因子(Neuron Growth Factor);同时组织蛋白酶(cathepsins),基质金属蛋白酶(Ma-

[作者简介] 贲晓明,男,1966年生,医学博士,主治医师。
[作者单位] 200092 上海第二医科大学附属新华医院儿科研究所

trix Metalloproteinases)亦是重要的 IGFBP 蛋白酶,在分解 IGFBPs,释放 IGFs,控调 IGFs 活性中起重要作用^[1,3]。

2 动物模型中 IGF 轴

2.1 胚胎 IGF 轴表达

在胚胎形成期,RT-PCR 可检测到胚胎细胞中 IGF- β , 型 IGF 受体,IGFBP-2,3,4 的 mRNA 转录;随着胎龄增大,这些转录 mRNA 逐渐增多,且 IGF- β 与 型 IGF 受体 mRNA 组织分布有较好一致性。IGF- β 表达稍晚于 IGF- α ,在妊娠中期几乎所有胚胎组织均可有 IGF- β 及 型 IGF 受体表达^[1,4]。

2.2 IGF 转基因模型动物

GH 转基因鼠显示生后快速生长及选择性组织器官肥大,生长速率达正常 2 倍;这种生长加速与 GH 依赖 IGF- β 过度表达有关,提示生后 GH 转基因鼠快速生长由 IGF- β 介导。IGF- β 转基因鼠显示生后生长速率为正常对照 130%,较前者逊色,同时 IGF- β 转基因鼠 IGF- β 表达程度亦落后于 GH 依赖 IGF- β 过度表达。IGF- β 转基因鼠并未出现生后生长加速,提示 IGF- β 在生后生长调节中处于隐匿状态。IGFBP-3 转基因鼠生长速率略低于正常,脑发育明显落后,可能与 IGFBP-3 结合并抑制了 IGF- β 生物活性有关^[4,5]。

2.3 IGF 基因敲除模型动物

通过靶基因破坏清除鼠 IGF- β 基因,显示明显的鼠宫内生长迟缓及胎盘缩小,但生后可同样生存并显示近似正常的生长速率,尽管实际体重、身长仍低于正常对照鼠。在杂合子状态下,仅仅在父源等位基因被敲除时才表现上述生长迟缓。因为 IGF- β 基因为父源印迹;若母源 IGF- β 等位基因被敲除,可不表现生长迟缓。IGF- β 基因敲除鼠可显示同样的宫内生长迟缓,但胎盘正常;同时生后可出现明显生长停滞,死亡率较对照为高。同时敲除 IGF- β 及 IGF- α 基因鼠显示严重宫内生长迟缓(对照体重 30%),所有鼠生后均死于呼吸衰竭。这些实验证实了 IGF- β , IGF- α 在胎儿生长中重要作用,同时 IGF- β 可影响生后生长,IGF- α 可影响胎儿大小^[6]。

型 IGF 受体基因敲除可致严重宫内生长迟

缓,表现类同 IGF- β 及 IGF- α 基因同时敲除,表明 IGF- β 及 IGF- α 皆通过 型 IGF 受体介导生物活性。型 IGF 受体基因敲除可致鼠体重高于对照组 30%左右,这一现象揭示 型 IGF 受体起生长负调节作用。型 IGF 受体/man-b-p 受体主要功能可视为 IGF- β 降解功能,将 IGF- β 从细胞外清除出去。型 IGF 受体缺乏可致 IGF- β 堆积中毒、胚鼠宫内死亡^[6]。

3 胎儿 IGF 轴

3.1 妊娠期母亲及胎儿 IGF 轴

妊娠期母亲血浆及胎儿血浆 IGFs 均上升,人胎盘催乳素(Human Placental Lactogen, HPL)可刺激胎儿组织 IGF- β 及 IGF- α 表达。妊娠期母亲 IGFBP-1 在羊水和血浆中含量与胎儿体重呈负相关,同时可见 IGFBP-3 蛋白酶水解 IGFBP-3 成小分子片段,表明妊娠期 IGFBP 及 IGFBP 蛋白酶对于调节 IGF 与 IGF 受体作用起积极作用^[1,10]。

人类滋养层细胞在妊娠 12~18 d 可检测到 IGF- β mRNA,不久可检测到 型及 型 IGF 受体 mRNA;在第 2 个三个月(怀孕中期)可在所有胎儿组织检测到 IGFs。在第 3 个三个月(怀孕晚期)胎儿血浆 IGFs 稳定上升,与体重上升峰值一致,且母血 IGFs 与胎儿血浆 IGFs 有较好相关性,提示营养状况、母亲、胎儿之间协调一致^[1,10]。

3.2 宫内生长发育迟缓(Intrauterine Growth Retardation, IUGR)

宫内生长迟缓(IUGR)常指出生体重低于同胎龄平均体重 2 个标准差(相当于第 3 百分位);可由多种因素引起,其中 IGF 轴在介导 IUGR 发生中起重要作用。在诸多研究中 IUGR 均显示了血糖降低,血胰岛素降低,IGF- β 及 IGFBP-3 降低,而 IGFBP-1 升高。推测血糖降低 血胰岛素降低 IGF- β 降低是 IGF- β 降低关键环节。尽管遗传性因素致 IGF 轴各分子基因表达异常是 IUGR 重要原因,但多数 IUGR 生后可出现生长赶超(Growth Catch up)仍提示血糖输送障碍致 IGF 轴机能紊乱是 IUGR 主要原因^[2,8,10]。

3.3 巨大儿(Macrosomia)

在体重高于同胎龄儿的巨大儿中常可见血胰岛

(下转第 240 页)

具有先进性和独创性。另外,网络文献检索为医学期刊编辑人员核对参考文献提供了便利,从而保证了期刊的质量,也加快了稿件的处理速度。

我们在实际工作中发现医学期刊来稿中的引用文献错误率较高,特别是外文参考文献错误率更高,姓名拼写、题目、卷期页均有错误发生。退修时依靠作者核对,纠正率不高。因此,我们对外文参考文献利用因特网上的免费 MEDLINE 数据库进行检索,纠正了大量错误。

4 提高医学期刊的引证率

目前我国公开发行的科技期刊已达 4386 种^[4],年产科技论文几十万篇,而论文的被引用数仍低于国际水平。1995 年,国际上被引用论文的平均被引用次数为 2.22,我国为 1.78,我国期刊引文指标距世界先进水平的差距仍很大^[5]。其中的原因一方面是我国科技期刊的学术质量有待提高,而另一方面传播范围的局限也不能忽略。因特网的出现为全球化的科技传播和其它形式的信息传播提供了全新的手段。近年来,国内许多医学期刊已纷纷开始以电子版的形式上网传递。作者所在期刊社也加入了

“万方数据资源系统数字化期刊群”。该系统是以因特网为载体,将期刊的数据集成化、网络化、数字化,向全球读者提供信息服务。期刊出版后读者很快即可在网上查阅到该刊物的电子版(全文)。这样,发行的速度快捷了,传播范围扩大了,读者增多了,论文的引证率将会较以前大大提高。

现代信息技术是一门新兴技术,它在医学期刊工作中的应用和开发,有待同仁们进一步认识和探讨。

[参 考 文 献]

- [1] 陈燕. 信息技术进步对科技期刊的影响和改变 [J]. 中国科技期刊研究, 1998, 9(1): 36 - 38.
- [2] 黄志强. 网络信息检索策略. 中国当代儿科杂志 [J], 1999, 1(3): 191 - 192.
- [3] 张春雨. 网上医学资料的查找. 中国当代儿科杂志 [J], 1999, 1(2): 127 - 128.
- [4] 宋培元. 我国科技期刊状况分析. 中国科技期刊研究 [J], 1996, 2(1): 12 - 15.
- [5] 中国科技论文统计与分析课题组. 1995 年我国科技论文统计与分析简报 [J]. 中国科技期刊研究, 1997, 8(1): 20.
(收稿日期:2000 - 02 - 08 修回日期:2000 - 04 - 20)
(本文编辑:吉耕中)

(上接第 238 页)

素升高, IGF - 1 及 IGFBP - 3 升高, 而 IGFBP - 1 降低, 这种巨大儿常见于母患糖尿病, 胎儿继发高胰岛素血症, 胰岛素可促进营养物质摄取, 诱导 IGF - 1 合成, 促进同化代谢 (Anabolism)。Beckwith - Wiedeman 综合征患儿因 11 号染色体 11 P 15.5 异常, IGF - 1 基因加倍, 致先天性高胰岛素血症, 巨大儿表现, IGF - 1 基因过度表达可出现胎盘肥厚, 此类患儿易患 IGF - 1 依赖新生物, 如 Wilms 瘤^[9]。

[参 考 文 献]

- [1] Lorraine E, Katz L, Cohen P. Growth factor regulation of fetal growth [M]. In Polin R, Fox (eds): Fetal and neonatal physiology. 2eds. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998, 2401 - 2409.
- [2] Gluckman PD, Sugiura T, Tashiro T, et al. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation Journal of Clinical Endocrinol and Metabol, 1995, 80(4): 1047 - 1050.
- [3] Rajah R, Zehger F, Gargosky SE, et al. 75 Nerve growth factors is an IGFBP protease [J]. Endocrinology, 1996, 137(11): 2676 - 2679.
- [4] Dai Z, Katz L, Cohen P, et al. human IGFBP - 1 in transgenic

- mice [J]. Endocrinology, 1994; 135(6): 1316 - 1319.
- [5] Wolf E, Tashiro T, Yamamori H, et al. Consequences of postnatally elevated IGF - 1 in transgenic mice [J]. Endocrinology, 1994, 135(7): 1877 - 1880.
- [6] Liu JP, Rajah R, Katz L, et al. Mice carrying null mutations of the gene encoding IGF - 1 and type - 1 IGF receptor [J]. Cell, 1993, 75(1): 59 - 62.
- [7] Arake E, Katz L, Cohen P, et al. Alternative pathways of insulin signalling in mice with targeted disruption of IRS - 1 gene [J]. Nature, 1994, 372(2): 186 - 189.
- [8] Woods KA, Hubner CC, Barter D, et al. Insulin - like growth factor 1 gene deletion causing IUGR and severe short stature [J]. Acta Paediatr, 1997, 423(1): 39 - 45.
- [9] Leisenring WM, Hubner CC, Barter D, et al. Increased birth weight of national Wilms' tumor study patients suggest growth factor excess [J]. Cancer Res. 1994, 54(12): 2680 - 2682.
- [10] * Gudjoe LC, Zehger F, Gargosky SE, et al. IGFs and their binding protein in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth [J]. J Clin Endocrinol Metab. 1995, 80(5): 1548 - 1555.
(收稿日期:1999 - 09 - 01 修回日期:2000 - 01 - 20)
(本文编辑:吉耕中)