DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250304

# IGF-1、IGFBP-3在2型糖尿病及其微血管并发症中的研究进展

黄舒婷[1,2]，杨杨[1]*

（1.武汉科技大学附属天佑医院内分泌科，湖北 武汉 430000；
2.上海交通大学医学院附属松江医院感染科，上海 201600）

**【摘要】**2型糖尿病（T2DM）及其微血管并发症患病率呈逐年上升趋势，严重威胁人类健康，极大地增加了社会经济负担。胰岛素样生长因子-1（IGF-1）是一种由70个氨基酸组成的多肽，其分子结构与胰岛素相似，具有类胰岛素样作用，可以改善人体的葡萄糖稳态和胰岛素需求，与T2DM及其微血管并发症的发生发展都息息相关。而血浆中只有少量处于游离状态的IGF-1具有生物活性，绝大多数与胰岛素样生长因子结合蛋白（IGFBP）处于结合状态，其中超过75%与胰岛素样生长因子结合蛋白-3（IGFBP-3）结合，而不具备生物活性。环甘氨酸-脯氨酸（cGP）是来自IGF-1的代谢产物，保留了与IGFBP-3结合的能力，与IGF-1结合位点竞争结合IGFBP-3，共同调节IGF-1的生物利用度。现将IGF-1、IGFBP-3在T2DM及其微血管并发症中的作用进行综述，探寻防治T2DM及其微血管并发症的可能途径。

**【关键词】**2型糖尿病；2型糖尿病微血管病变；胰岛素样生长因子-1；胰岛素样生长因子结合蛋白-3；环状甘氨酸-脯氨酸

**中图分类号：**R587.1 **文献标识码：**A **文章编号：**2096-8965（2025）03-0021-08

# Research progress of IGF-1 and IGFBP-3 in type 2 diabetes and its microvascular complications

Huang Shuting[1,2], Yang Yang[1]*

(1. Department of Endocrinology, Wuhan University of Science and Technology Affiliated Tianyou Hospital, Wuhan 430000, Hubei, China;
2. Department of Infectious Diseases, Songjiang Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201600, China)

**【Abstract】**The prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its microvascular complications is increasing year by year, posing a serious threat to human health and greatly increasing the socioeconomic burden. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is a polypeptide consisting of 70 amino acids, and its molecular structure is similar to insulin. It has insulin-like effects, which can improve glucose homeostasis and insulin demand in the human body, and it is closely related to the development and progression of T2DM and its microvascular complications. Only a small amount of plasma IGF-1 in the free state is biologically active, while the vast majority of plasma IGF-1 is bound to insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP), and more than 75% of it

**收稿日期：**2024-11-25；**修回日期：**2025-02-22
**基金项目：**湖北省卫生健康委员会联合基金资助项目（WJ2019H235）；The cGP Lab有限公司资助项目（20210220）
**通信作者：**杨 杨（1969.10-），女，湖北武汉人，主任医师，主要从事内分泌方面的研究，E-mail：13554623321@126.com

is bound to insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) and is thus not biologically active. Cyclic glycine-proline (cGP), a metabolite derived from IGF-1, retains the ability to bind IGFBP-3 and competes with IGF-1 for the binding site on IGFBP-3, thereby collectively regulating the bioavailability of IGF-1. The roles of IGF-1 and IGFBP-3 in type 2 diabetes mellitus and its microvascular complications are reviewed to explore possible ways to prevent and control T2DM and its microvascular complications.

**【Keywords】** Type 2 diabetes mellitus; Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus; Insulin-like growth factor-1; Insulin-like growth factor-binding protein-3; Cyclic glycine-proline

2型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus，T2DM）是一种代谢性疾病，其特征是由多种病因引起的胰岛素抵抗和慢性高血糖。近年来，T2DM患病人数逐年增加，国际糖尿病联合会报告数据显示，2021年全球20~79岁人群的糖尿病患病率估计为10.5%（5.366亿人），预计到2045年将上升到12.2%（7.832亿人）[1-2]。微血管病变是T2DM常见并发症，主要特征包括糖尿病视网膜病变（Diabetic Retinopathy，DR）、糖尿病肾病（Diabetic Kidney Disease，DKD）、糖尿病神经病变（Diabetic Peripheral Neuropathy，DPN）等[2-4]。严重威胁人类健康与预期寿命，并带来沉重社会经济负担。深入研究T2DM及其微血管并发症的病理生理机制，发现预防治疗的新策略十分重要[5]。胰岛素样生长因子系统（Insulin-like Growth Factors，IGFs）是由2种生长因子（IGF-1和IGF-2）、2种膜受体（IGF-1R和IGF-2R）以及6种胰岛素样生长因子结合蛋白（Insulin-like Growth Factor-Binding Protein，IGFBP）IGBP1至IGBP6组成的信号转导复合物，其主要功能在于调控细胞的生长、分化和凋亡过程，此外，IGF轴还与T2DM及其微血管并发症的发生发展相关[6-8]。其中IGF-1与胰岛素具有高度同源性，主要由肝脏分泌，是生长激素（Growth Hormone，GH）下游的核心效应分子，通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（Phosphatidylinositol3-Kinase/Protein Kinasen B，PI3K/Akt）和通过丝裂原激活蛋白激酶（Mitogen-Activated Protein Kinase，MAPK）通路调节胰岛素敏感性及细胞存活，而IGF-2则在胚胎发育中起作用[9-11]。IGFBP家族通过结合IGF-1调控其生物利用度：IGFBP-1通过抑制IGF-1活性改善胰岛素抵抗；IGFBP-2过表达可能会抑制IGF-1的信号传导，在T2DM患者中，还与胰岛素敏感性相关；IGFBP-4被认为主要作为IGF-1R信号传导的抑制剂；而IGFBP-3作为血清中最丰富的结合蛋白，不仅与IGF-1形成三元复合物以延长其半衰期，还能通过非依赖IGF的途径（如激活核受体）调控细胞凋亡与炎症反应[12-14]。环甘氨酸–脯氨酸（cyclic Glycine-Proline，cGP）是来自IGF-1的代谢产物，保留了其对IGFBP-3的亲和力，并与IGF-1竞争结合IGFBP-3，因此，cGP和IGFBP-3共同调节游离IGF-1水平（即IGF-1的生物利用度）[14]。本文对IGF-1、IGFBP-3与T2DM及其微血管并发症之间的作用关系进行综述，以期对T2DM的病情监测、临床防治及微血管病变预防提供理论依据。

## 1 IGF-1、IGFBP-3及cGP结构和生物学作用

### 1.1 IGF-1结构及生物学作用

IGF-1是一种由70个氨基酸组成的单链多肽，与胰岛素原具有超过60%的结构同源性，显示出类胰岛素作用，同时在细胞增殖与分化、组织生长发育、调控细胞凋亡、神经保护、促进物质代谢，以及肿瘤发生和发展等过程中有重要作用[15]。IGF-1可在全身各处表达，人类所有组织几乎都能合成和分泌IGF-1，但主要由肝脏合成，它们通过自分泌、旁分泌的方式发挥作用[16]。IGF-1的生物作用由IGF-1R介导，它是一种在进化上与胰岛素受体相关的细胞表面蛋白。从机制上讲，IGF-1R功能与MAPK和PI3K信号通路有关，IGF-1可通过激活PI3K/Akt通路提高胰腺β细胞的活力并抑制细胞凋亡，诱导胰岛素分泌，减轻氧化损伤，以及抑制糖酵解。另外，IGF-1的作用受IGFBP的调节，这些结合蛋白在循环和细胞外液中结合和运输配体[9-11]。血浆中只有少量未结合的IGF-1（游离的IGF-1）具有生物活性，大多数与IGFBP结合，其中超过75%是与IGFBP-3结合，故测量的IGF-1在很大程度上是非活性的[14]。

### 1.2 IGFBP-3结构及生物学作用

IGFBP-3通过IGF依赖性和非依赖性方式两种方式发挥生物学效应，这两种方式共同参与复杂的生理功能调节[17]。IGF-1、IGFBP-3和一个酸性不稳定亚基结合组成一个三元复合物，附着于毛细血管壁，作为IGF-1的贮库，有效地延长了IGF-1的半衰期，从而增强了IGF-1的生物效应；另一小部

分IGF-1与其他IGFBP形成较小的复合物，能够穿透毛细血管壁，进入组织中；还有一小部分IGF-1以游离态存在，这部分能够穿过内皮屏障，迅速与IGF-1R结合，发挥其生物活性作用[14,18-20]。Teppala和Drogan等[21-22]实验显示，作为IGF-1在血液中的主要结合蛋白，IGFBP-3调节IGF-1的方式可能是通过将其隔离从而抑制IGF-1的生物活性，降低IGF-1的游离数量。

独立于IGF-1生理学功能之外，IGFBP-3还具有对基因调控作用。IGFBP-3能够进入细胞核，与核受体结合调节基因表达，这种核内作用使其在细胞周期的调控、凋亡以及代谢稳态中发挥关键作用，如在胶质母细胞瘤中，IGFBP-3通过调节ERK信号通路的激活影响细胞周期[12,23-24]；IGFBP-3可能直接作用于DNA修复机制，如当DNA损伤导致*p53*激活时，其基因中存在*p53*反应元件可以修复[25-26]；在某些癌症治疗中，能调节细胞凋亡和存活的平衡，可能是通过调节参与鞘脂代谢的酶，其能够影响生长刺激性脂质（如鞘氨醇-1-磷酸）和生长抑制性脂质（如神经酰胺）之间的平衡[25]。

因为游离的IGF-1在与IGF-1R相互作用后被迅速代谢或内化，直接检测未结合的IGF-1时间窗口很小，因此，血浆IGF-1浓度属于总浓度，不能代表具备生物活性的IGF-1浓度，尽管如此，血浆中IGF-1的浓度仍然经常被用来评估IGF-1的功能[27-28]。由于75%的循环IGF-1与IGFBP-3结合，所以测量循环IGFBP-3比测量总IGF-1浓度更具意义。作为一种替代方法，IGF-1/IGFBP-3已被用来替代“游离”的生物活性IGF-1[29]，但仍有部分IGF-1不能被测量，因此，仍然不能可靠地代表生物可利用的IGF-1。有研究[14]表明，通过测量IGF-1代谢产物cGP浓度的变化可能是一种更好的方式。

### 1.3 cGP结构及生物学作用

cGP是由IGF-1的N-末端三肽在被酸性蛋白酶切割后形成的，保留了与IGFBP-3结合的能力，并保持相同亲和力，以浓度依赖方式与IGF-1竞争IGFBP-3结合位点发挥作用（见图1）[30-31]。当IGFBP-3与不同浓度的cGP和IGF-1以不同比例孵育时，cGP/IGF-1越高，未结合IGF-1与总IGF-1的比值越高，表明cGP可以干扰IGF-1与IGFBP-3的结合，cGP和IGFBP-3共同调节IGF-1的生物利用度，cGP/IGF-1代表游离IGF-1的量即功能性IGF-1的量[30,32]。实验结果表明，cGP对内皮细胞存活或生长的不同影响取决于其相对于IGF-1的浓度，其中较高的cGP/IGF-1导致刺激作用，而较低的cGP/IGF-1导致抑制作用，当cGP的浓度与IGF-1相似时，cGP不会改变IGF-1诱导的细胞生长[30]。

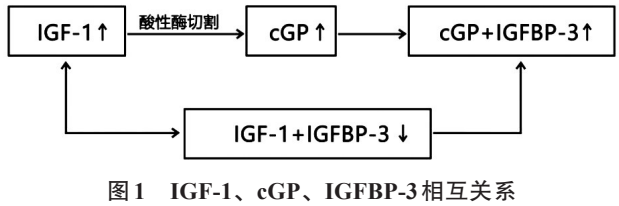



**图1 IGF-1、cGP、IGFBP-3相互关系**

**Figure 1 Relationship among IGF-1, cGP, and IGFBP-3**

IGF-1通过与IGF-1R结合、激活PI3K/Akt/mTOR信号通路促进蛋白质合成，这一信号通路在细胞生长、分化和存活中起关键作用[33]。cGP可以减轻人类胎儿神经干细胞中的氧化应激，原因是cGP通过调节IGF-1的生物利用度，间接调控PI3K/Akt/mTOR信号通路的活性，通过激活Akt信号通路以及增强MDM2 E3泛素连接酶的表达，调控IGF-1信号传导与MDM2-p53通路的相互作用，导致人类胎儿神经干细胞凋亡的剂量依赖性降低[34,35]。

cGP具有神经系统损伤修复功能、改善记忆和认知功能、预测体重变化趋势的潜能[28]。Fan等[36]研究评估了卒中发病时和卒中恢复后3个月的血浆cGP、IGF-1和IGFBP-3浓度，发现cGP与IGF-1摩尔比的变化可能有助于预测卒中预后。研究[31,35]表明，cGP是一个小分子肽，具备亲脂特性，酶稳定性强，可以通过细胞膜，且口服生物利用度高。研究[31,37]表明在诱导糖尿病的基础上，使用花青素（补充花青素可增加cGP的浓度）处理大鼠显著减少了细胞凋亡和相关的促凋亡蛋白表达，并进一步增加了存活信号，以恢复糖尿病大鼠的心脏功能，表明提高cGP浓度可以提高心肌细胞存活率且可改善心脏功能。因此，cGP有望成为新型预测因子和治疗靶点，用于预测T2DM及其相关微血管并发症发生发展。

## 2 IGF-1与T2DM

T2DM是由胰岛β细胞功能缺陷和胰岛素抵抗（Insulin Resistance，IR）共同引起的一种慢性病。其中胰岛β细胞功能缺陷表现为胰岛素分泌减少，IR主要表现为胰岛素作用受损，胰岛细胞代偿性分泌增加，从而致慢性高胰岛素血症。胰岛素和IGF-1信号通路在维持β细胞分化表型中发挥关键作用，可改善机体的葡萄糖稳态和胰岛素需求[38-39]。IGF-1与胰岛素原具有显著的结构同源性，能结合胰岛素受体，刺激胰岛素样效应并增强胰岛素敏感性，进而出现血糖水平降低、胰岛素敏感性增高，此过程伴随空腹胰岛素水平升高、血

清IGF-1水平降低及IGFBP-3水平升高，引起胰岛素受体减少、IGF-1R增多，促进胰岛素受体与IGF-1R杂合体形成，加剧了IR，导致高胰岛素血症和葡萄糖清除能力下降。T2DM患者血糖升高抑制肝脏合成IGF-1，而肝脏合成减少可导致IGF-1水平降低80%，故T2DM患者的血清IGF-1水平降低[40-42]。此外，血清低浓度IGF-1减弱了对下丘脑或垂体的反馈抑制作用，促使GH分泌增加，从而拮抗胰岛素的作用。小鼠模型也强调了IGF-1可能通过抑制GH及增强胰岛素效能间接调控糖代谢。不同的是，妊娠糖尿病患者的血清IGF-1浓度相较于非妊娠糖尿病患者呈现上升趋势，但产后其水平迅速下降[43-46]。Rajpathak等[47]发现外源性补充IGF-1可以降低血糖浓度并改善胰岛素敏感性。Cusi等[48]研究中给予IGF-1至T2DM患者，同时给予胰岛素12周，与强化胰岛素治疗相比，糖化血红蛋白水平降低0.8%，表明IGF-1可以作为T2DM胰岛素治疗的辅助手段。Fraenkel等[49]的研究证实了IGF-1和IGFBP-3在IR的病理生理学中起重要作用，可作为IR的间接指标。

## 3 IGFBP-3与T2DM

研究[22,50-51]表明，在糖尿病环境形成过程中，IGF-1轴发生显著变化，校正多变量模型中的IGFBP-3水平后，数据显示IGF-1与T2DM之间存在相关性，且IGFBP-3水平与T2DM呈正相关关系。IGFBP-3/TMEM219通路是胰腺β细胞稳态的生理调节因子，该通路功能失调与β细胞稳态异常有关，而糖尿病患者此通路失调，表明IGFBP-3可能在血糖调节中发挥作用。IGFBP-3调节IGF-1生物利用度导致循环中游离IGF-1的水平降低，同时IGFBP-3与核受体蛋白RXR-α结合，后者与调节糖脂代谢的γ核蛋白相互作用，这种机制可能增加T2DM发生的风险。对转基因动物的研究[52]显示，IGFBP-3的过度表达与高空腹血糖和糖耐量有关。T2DM与IGF-1及IGFBP-3之间的相关性见表1。

**表1 T2DM与IGF轴相关生物标志物的临床研究总结**

**Table 1 Summary of clinical studies on biomarkers related to IGF axis in T2DM**

| 生物标志物 | 研究内容 | 相关机制 |
|---|---|---|
| IGF-1 | 患者血清IGF-1水平降低，与IR程度呈负相关关系 | 与胰岛素高度同源有类胰岛素作用，增强胰岛素敏感性；负反馈调节GH，拮抗胰岛素作用；通过激活PI3K/Akt通路调节胰岛β细胞功能和胰岛素敏感性 |
| IGFBP-3 | 血清IGFBP-3与T2DM呈正相关关系 | 通过IGFBP-3/TMEM219通路调节胰腺β细胞稳态；通过调节功能性IGF-1；与核受体蛋白RXR-α结合 |

## 4 IGF-1与T2DM微血管并发症

慢性细胞内高血糖和遗传易感性最终可影响微血管系统，微血管病变是T2DM的特征性并发症，主要累及肾脏、视网膜和周围神经组织[53]。IGF-1对血管系统具有抗炎和促生存作用，可减少血管氧化应激，细胞凋亡和炎症信号传导减少与T2DM微血管并发症相关，下文将分别从DR、DKD和DPN 3个方面进行综述[54]。

### 4.1 IGF-1与DR

DR是T2DM常见的微血管并发症之一，是全球主要致盲原因之一，一项纳入了1980—2008年全球35项研究的Meta分析显示，T2DM患者的DR患病率为25.16%[53]。DR的特征性损害是血-视网膜屏障破坏及视网膜新生血管形成。多项体外研究显示，多种视网膜细胞如周细胞、血管内皮细胞、神经胶质细胞、视网膜色素上皮和神经节细胞均可分泌IGF-1。动物实验研究中，玻璃体或角膜内注射IGF-1，可以观察到实验组动物视网膜和角膜的新生血管变化较对照组加速，证明了IGF-1参与了正常及异常状态下视网膜血管的发育与成熟，如促进内皮细胞增生、分化，抑制视网膜内皮细胞凋亡，诱导周细胞凋亡，促进新生血管形成[55-57]。研究[55]表明，T2DM患者血糖升高，其高糖毒性使血-眼屏障被破坏，眼内IGF-1水平升高，从而造成新生血管的生成，最终导致DR。临床上，DR从非增殖性DR开始，血管通透性逐渐增加，随着视网膜血管闭合和新血管形成进展为增殖性DR，这个过程是由血管内皮生长因子调节的，而IGF-1可激活IGF-1R增加血管内皮生长因子的表达，而血管内皮生长因子的过度表达是DR发生的重要原因[56,58-59]。此外，IGFBP家族也可被视网膜细胞合成，也参与了血管内皮生长因子在细胞中的活化，IGF-1/IGF-1R/IGFBP家族复合物在视网膜的生理活动中发挥作用，并与DR的发生发展相关[57]。DR与IGF-1及IGFBP-3之间的相关关系见表2。

表2 DR与IGF轴相关生物标志物的临床研究总结

Table 2 Summary of clinical studies on biomarkers related to IGF axis in DR

| 生物标志物 | 研究内容 | 相关机制 |
|---|---|---|
| IGF-1 | 患者血清IGF-1水平升高 | 可由视网膜众多细胞分泌，参与细胞增殖与凋亡并促进新生血管形成；增加血管内皮生长因子的表达 |
| IGFBP-3 | 与DR发生发展相关 | 参与血管内皮生长因子的活化；通过调节IGF-1生物利用度 |

### 4.2 IGF-1、IGFBP-3与DKD

DKD是T2DM的微血管并发症之一，已成为全球终末期肾病的主要原因，也是T2DM患者死亡的主要原因之一[60]。肾小球肥大及肾小球基底膜和系膜基质的扩张和增殖是DKD的核心病理特征，这些改变常伴有蛋白尿，并最终可能引发纤维化和肾小球硬化[61]。

肾脏是IGF-1的重要合成来源和靶器官之一，研究[61-62]表明，IGF-1在正常肾脏的发育、功能及DKD的生理和病理过程中均发挥着关键作用。其失调节与DKD的发生发展密切相关，当患者发生DKD时，肾脏内IGF-1的自分泌或代偿性旁分泌合成活动增强，IGF-1能促进肾细胞的有丝分裂，引起肾单位肥大，并刺激管状磷酸盐运输，这一变化与多种因素相互作用，共同导致肾脏病理性的形态改变是DKD早期典型的病理特征。IGF-1对DKD具有双重作用：一些研究[61]发现，IGF-1升高与DKD呈正相关关系，DKD早期IGF活性增加，此过程IGF-1的增加导致肾单位肥大，最终DKD的病理状态加重；另一些研究[63-66]表明，IGF-1与DKD存在负相关关系，当系统性给予IGF-1时，会通过增加超滤系数和降低出球小动脉阻力，增加肾小球滤过率和血流量代偿肾功能，在一定程度上保护了肾脏。综上所述，IGF-1与T2DM的相关关系，能延缓DKD的发生发展。

IGFBP家族具有多种功能，包括通过与IGF相互作用控制肾脏的发育，并独立于IGF调节细胞增殖、凋亡和分化的生物学过程，从而参与IgA肾病、足细胞病、狼疮性肾炎和DKD的发展。IGFBP-3通过细胞凋亡在DKD中发挥作用，临床研究[67-68]表明，IGFBP-3在肾功能不全的T2DM患者中下调，在机制上，IGFBP-3通过阻断系膜细胞中苏氨酸308的Akt磷酸化，并增加近端肾小管上皮细胞的氧化应激，从而介导高糖诱导的细胞凋亡。在DKD的患者中，尿IGFBP-3蛋白酶活性与尿微量白蛋白的程度相关，推测这可能源于局部IGF-1活性增加而导致肾脏损伤，此外，对IGFBP-3的尿蛋白酶活性增加，推测IGFBP-3的尿蛋白水解切割增加，导致IGF-1的生物利用度增加，这可能会加速DKD的发展[65]。越来越多的证据[69]表明，IGF-1和IGFBP-3参与DKD的发病机制，中断IGF-1和IGFBP-3可能成为治疗DKD的新方法。DKD与IGF-1及IGFBP-3之间的相关关系见表3。

表3 DKD与IGF轴相关生物标志物的临床研究总结

Table 3 Summary of clinical studies on biomarkers related to IGF axis in DKD

| 生物标志物 | 研究内容 | 相关机制 |
|---|---|---|
| IGF-1 | IGF-1与DKD双面作用 | IGF-1能促进有丝分裂的肾细胞，促进肾单位肥大，促进DKD进展；调节血糖，延缓DKD进展 |
| IGFBP-3 | IGFBP-3通过细胞凋亡在DKD中发挥作用 | IGFBP-3通过阻断苏氨酸的Akt磷酸化和增加氧化应激介导细胞凋亡；调节IGF-1生物利用度 |

### 4.3 IGF-1与DPN

DPN是T2DM常见的并发症之一，IGF-1的信号转导异常已被认为是导致DPN发展的因素之一[70]。IGF-1是一种多能细胞因子，几乎在所有细胞类型中发挥作用，包括神经系统，IGF-1能促进神经元的存活、神经发生和增殖、轴突的生长与再生、维持突触连接和神经元功能。在DPN的发病阶段，这种细胞因子及其信号通路失调，这可能与DPN的发病机制和进展密切相关[71]。

研究[72]显示，DPN患者的血清IGF-1水平降低，可能是因为IGF-1可以促进蛋白质合成，并降低血液中游离脂肪酸水平，在T2DM患者胰岛素相对缺乏情况下，蛋白水解酶会促进IGF-1转化为更易被清除的低分子形式，从而导致IGF-1水平下降，最终引发周围神经性病变。此外，IGF-1水平的降低还会引起循环障碍，从而导致组织细胞缺血，而周围神经细胞微循环障碍则会导致细胞脱髓鞘，进而诱发多种神经病变[73]。

在DPN中，许多代谢和血管变化相互关联，其主要潜在特征是高血糖，这些变化包括氧化应激的增加、糖基化终产物的形成、多元醇途径活性的增加、促炎机制的激活，以及局部缺血，这些途径对神经供血的神经元和血管有直接和间接的不利影响[74]。IGF的替代治疗可以防止持续性高血糖的DPN，动物实验[75-76]表明，外源性补充IGF-1，可改善糖尿病小鼠的神经病变。IGF-1介导的神经营养支持及信号传导有助于糖尿病的神经退行性变，研究[70-77]表明，糖尿病大鼠的神经再生能力显著受损，IGF-1可以改善坐骨神经挤压后糖尿病大鼠的神经再生，IGF-1水平降低或缺失的转基因小鼠的神经传导速度下降，在外源性IGF-1给药后可恢复IGF-1的鞘内递送，可逆转起感觉和运动神经传导速度缺陷，并防止表皮内神经纤维丢失和腓肠神经轴突变性。研究[71,77]发现，在糖尿病大鼠的神经痛部位直接给予IGF-1可以恢复感觉再生和预防痛觉过敏，外源性补充IGF-1能部分逆转由高葡萄糖刺激引起的神经突生长及细胞活力，改变神经元凋亡。

cGP的神经保护作用已被证明与促进神经发生、突触功能和血管重塑，以及抑制炎症、细胞凋亡和血管损伤有关[14]。cGP的治疗作用是通过提高IGF-1的生物利用度，改善IGF-1的功能[30]。cGP是黑醋粟花青素的天然营养素，通过增加花青素，补充前在脑脊液中发现了大约52% cGP，补充后增加到71%，cGP可以穿过血脑屏障，脑脊液与血浆cGP浓度呈正相关关系，证明了其口服可用性和有效的脑摄取[31]。cGP在脑保护中的功能和机制已经被充分证明，通过更大规模的临床试验，cGP的补充可能会被进一步发展用于治疗神经系统疾病[30,78]。

## 5 展望

综上所述，IGF-1与IGFBP-3在T2DM及其微血管并发症的发生发展过程中起重要作用，其中许多机制与关系尚未被准确阐明。这些相互作用在理解T2DM及其微血管并发症的病理生理学，及未来预防和治疗策略开发具有重要潜力。IGF-1在临床应用面临挑战，主要由于血浆中大部分IGF-1无活性，游离的IGF-1半衰期较短，且无口服制剂形式，需要多次皮下注射，而重组IGF-1价格较高，治疗所需的剂量较大，IGF-1可促进有丝分裂，可能导致类似癌症等非正常的细胞病变，存在增加肿瘤发生的风险[35,55]。上述研究表明，cGP和IGFBP-3共同调节IGF-1的生物利用度，cGP与IGF-1的摩尔比代表功能性IGF-1的量，推测cGP与IGF-1摩尔比可能作为一种新型的预测指标，用于评估T2DM及其微血管并发症发生和发展，且cGP存在口服生物利用度很高的制剂，cGP参与的IGF-1、IGFBP3有可能成为治疗T2DM及微血管并发症的新方法。

## 参考文献


[1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2022, 183: 109119.

[2] GALICIA GARCIA U, BENITO VICENTE A, JEBARI S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21 (17): 6275.

[3] CRASTO W, PATEL V, DAVIES M J, et al. Prevention of microvascular complications of diabetes[J]. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2021, 50(3): 431-455.

[4] HAAS A V, MCDONNELL M E. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes[J]. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2018, 47(1): 51-63.

[5] KOSIBOROD M, GOMES M B, NICOLUCCI A, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: Prevalence and associated factors in 38 countries (the discover study program)[J]. Cardiovascular Diabetology, 2018, 17(1): 150.

[6] NEAMȚU M C, AVRAMESCU E T, MARCU I R, et al. The correlation between insulin-like growth factor with glycemic control, glomerular filtration rate, blood pressure, hematological changes or body mass index in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Romanian Journal of Morphology and Embryology, 2017, 58(3): 857-861.

[7] BIADGO B, TAMIR W, AMBACHEW S. Insulin-like growth factor and its therapeutic potential for diabetes complications-mechanisms and metabolic links: A review [J]. The Review of Diabetic Studies, 2020, 16(1): 24-34.

[8] LARSSON S C, MICHAëLSSON K, BURGESS S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: A Mendelian randomisation study[J]. Diabetologia, 2020, 63(9): 1775-1782.

[9] CUI F, HE X. IGF-1 ameliorates streptozotocin-induced pancreatic β cell dysfunction and apoptosis via activating IRS1/PI3K/Akt/FOXO1 pathway[J]. Inflammation Research, 2022, 71(5): 669-680.

[10] MA L, ZHAO W, HUANG S, et al. IGF/IGF-1R signal pathway in pain: A promising therapeutic target[J]. International Journal of Biological Sciences, 2023, 19(11): 3472-3482.

[11] WERNER H. The IGF1 signaling pathway: From basic concepts to therapeutic opportunities[J]. International

Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(19): 14882.

[12] BAXTER R C. Signaling pathways of the insulin-like growth factor binding proteins[J]. Endocrine Reviews, 2023, 44(5): 753-778.

[13] BOUGHANEM H, YUBERO-SERRANO E M, LÓPEZ-MIRANDA J, et al. Potential role of insulin growth-factor-binding protein 2 as therapeutic target for obesity-related insulin resistance[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(3): 1133.

[14] GUAN J, LI F, KANG D, et al. Cyclic glycine-proline (CGP) normalises insulin-like growth factor-1 (IGF-1) function: Clinical significance in the ageing brain and in age-related neurological conditions[J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2023, 28(3): 1021.

[15] AGUIRRE G A, GONZÁLEZ-GUERRA J L, ESPINOSA L, et al. Insulin-like growth factor 1 in the cardiovascular system[J]. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, 2018, 175: 1-45.

[16] RANKE M B. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3)[J]. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism, 2015, 29(5): 701-711.

[17] WANG Y, ZHANG H, ZHANG X, et al. The role of IGFBP-3 in tumor development and progression: Enlightenment for diagnosis and treatment[J]. Medical Oncology, 2024, 41 (6): 141.

[18] 郭明华, 徐红. IGF-1及IGFBP-3的结构功能及其与子宫内膜癌关系的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2009, 26(6): 989-991.

[19] HELLSTROM A, LEY D, HALLBERG B, et al. IGF-1 as a drug for preterm infants: A step-wise clinical development [J]. Current Pharmaceutical Design, 2017, 23(38): 5964-5970.

[20] MIAO J, ZHANG Y, SU C, et al. Insulin-like growth factor signaling in Alzheimer's disease: Pathophysiology and therapeutic strategies[J]. Molecular Neurobiology, 2025, 62(3): 3195-3225.

[21] TEPPALA S, SHANKAR A. Association between serum IGF-1 and diabetes among U.S. adults[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2257-2259.

[22] DROGAN D, SCHULZE M B, BOEING H, et al. Insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 in relation to the risk of type 2 diabetes mellitus: Results from the Epic-Potsdam study[J]. American Journal of Epidemiology, 2016, 183(6): 553-560.

[23] STUARD W L, TITONE R, ROBERTSON D M. IGFBP-3 functions as a molecular switch that mediates mitochondrial and metabolic homeostasis[J]. The FASEB Journal, 2022, 36(1): e22062.

[24] YANG J, HU Y, WU J, et al. Effects of IGFBP-3 and galnac-t14 on proliferation and cell cycle of glioblastoma cells and its mechanism[J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2020, 72(2): 218-226.

[25] LIU Y, SHEN S, YAN Z, et al. Expression characteristics and their functional role of IGFBP gene family in pan-cancer[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 371.

[26] LEROITH D, HOLLY J M, FORBES B E. Insulin-like growth factors: Ligands, binding proteins, and receptors [J]. Molecular Metabolism, 2021, 52: 101245.

[27] MA J, JIANG Q, XU J, et al. Plasma insulin-like growth factor 1 is associated with cognitive impairment in parkinson's disease[J]. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2015, 39(5/6): 251-256.

[28] GUAN J, HARRIS P, BRIMBLE M, et al. The role for IGF-1-derived small neuropeptides as a therapeutic target for neurological disorders[J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2015, 19(6): 785-793.

[29] GUAN J, SINGH-MALLAH G, LIU K, et al. The role for cyclic Glycine-proline, a biological regulator of insulin-like growth factor-1 in pregnancy-related obesity and weight changes[J]. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 2018, 32(3): 465-478.

[30] GUAN J, GLUCKMAN P, YANG P, et al. Cyclic glycine-proline regulates IGF-1 homeostasis by altering the binding of IGFBP-3 to IGF-1[J]. Scientific Reports, 2014, 4(1): 4388.

[31] FAN D, ALAMRI Y, LIU K, et al. Supplementation of blackcurrant anthocyanins increased cyclic glycine-proline in the cerebrospinal fluid of parkinson patients: Potential treatment to improve insulin-like growth factor-1 function[J]. Nutrients, 2018, 10(6): 714.

[32] PHILLIPS G M A, SHORTEN P R, WAKE G C, et al. Modeling the effect of insulin-like growth factor-1 on human cell growth[J]. Mathematical Biosciences, 2015, 259: 43-54.

[33] CHEN X, JI Y, LIU R, et al. Mitochondrial dysfunction: Roles in skeletal muscle atrophy[J]. Journal of Translational Medicine, 2023, 21(1): 503.

[34] HU L, LIN J, QIN F, et al. Exploring sources, biological functions, and potential applications of the ubiquitous marine cyclic dipeptide: A concise review of cyclic glycine-proline[J]. Marine Drugs, 2024, 22(6): 271.

[35] 陈巧巧, 杨杨. CGP和IGF-1在大脑发育和认知障碍中的研究进展[J]. 生命科学, 2024, 36(12): 1478-1484.

[36] FAN D, KRISHNAMURTHI R, HARRIS P, et al. Plasma cyclic Glycine proline/IGF-1 ratio predicts clinical outcome and recovery in stroke patients[J]. Annals of Clinical and Translational Neurology, 2019, 6(4): 669-677.

[37] HUANG P C, WANG G J, FAN M J, et al. Cellular apoptosis and cardiac dysfunction in STZ-induced diabetic rats attenuated by anthocyanins via activation of IGFI-R/PI3K/Akt survival signaling[J]. Environmental Toxicology, 2017, 32(12): 2471-2480.

[38] RACHDAOUI N. Insulin: The friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(5): 1770.

[39] 李莎, 熊峰. 胰岛素抵抗与心血管疾病研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(9): 1307-1311.
[40] FRIEDRICH N, THUESEN B, JØRGENSEN T, et al. The association between IGF-i and insulin resistance: A general population study in danish adults[J]. Diabetes Care, 2012, 35(4): 768-773.
[41] SESTI G, SCIACQUA A, CARDELLINI M, et al. Plasma concentration of IGF-i is independently associated with insulin sensitivity in subjects with different degrees of glucose tolerance[J]. Diabetes Care, 2005, 28(1): 120-125.
[42] 钱增堃, 崔凡, 茆政, 等. LAP、ADPN、IGF-1水平与糖尿病的相关性分析[J]. 中华保健医学杂志, 2024, 26(4): 424-426.
[43] ANDERLOVÁ K, CINKAJZLOVÁ A, ŠIMJÁK P, et al. Insulin-like growth factor axis in pregnancy and gestational diabetes mellitus[J]. Physiological Research, 2019, 68(5): 807-816.
[44] AGUIRRE G A, DE ITA J R, DE LA GARZA R G, et al. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome[J]. Journal of Translational Medicine, 2016, 14 (1): 3.
[45] YAKAR S, SETSER J, ZHAO H, et al. Inhibition of growth hormone action improves insulin sensitivity in liver IGF-1-deficient mice[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2004, 113(1): 96-105.
[46] YUEN K C, DUNGER D B. Therapeutic aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-i treatment on visceral fat and insulin sensitivity in adults[J]. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2007, 9(1): 11-22.
[47] RAJPATHAK S N, HE M A, SUN Q, et al. Insulin-like growth factor axis and risk of type 2 diabetes in women [J]. Diabetes, 2012, 61(9): 2248-2254.
[48] CUSI K, DEFRONZO R. Recombinant human insulin-like growth factor i treatment for 1 week improves metabolic control in type 2 diabetes by ameliorating hepatic and muscle insulin resistance[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2000, 85(9): 3077-3084.
[49] FRAENKEL E, LAZUROVA I. IGF-1 and IGFBP3 as indirect markers of hepatic insulin resistance and their relation to metabolic syndrome parameters in liver steatosis patients[J]. Endocrine Regulations, 2023, 57(1): 69-79.
[50] D'ADDIO F, MAESTRONI A, ASSI E, et al. The IGFBP3/TMEM219 pathway regulates beta cell homeostasis[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 684.
[51] FRANTSIYANTS E M, SURIKOVA E I, KAPLIEVA I V, et al. Diabetes mellitus and cancer: A system of insulin-like growth factors[J]. Problemy Endokrinologii, 2021, 67 (5): 34-42.
[52] KIM M S, LEE D-Y. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus[J]. Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2015, 20(2): 69-73.
[53] FASELIS C, KATSIMARDOU A, IMPRIALOS K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus[J]. Current Vascular Pharmacology, 2020, 18(2): 117-124.
[54] SHARMA A, PUROHIT S, SHARMA S, et al. IGF-binding proteins in type-1 diabetes are more severely altered in the presence of complications[J]. Frontiers in Endocrinology, 2016, 7: 2.
[55] 朱梦迪, 杨杨. IGF-1和IGFBP-3在代谢性疾病中的研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(3): 437-442.
[56] IWONA B S. Growth factors in the pathogenesis of retinal neurodegeneration in diabetes mellitus[J]. Current Neuropharmacology, 2016, 14(8): 792-804.
[57] 张浩, 尚利晓, 魏菁. 胰岛素样生长因子1与糖尿病视网膜病变关系的研究进展[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2021, 21(2): 131-134, 138.
[58] YAU J W Y, ROGERS S L, KAWASAKI R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 556-564.
[59] KHAN N, PATERSON A D, ROSHANDEL D, et al. Association of IGF1 and VEGFA polymorphisms with diabetic retinopathy in pakistani population[J]. Acta Diabetologica, 2020, 57(2): 237-245.
[60] PUGLIESE G. Updating the natural history of diabetic nephropathy[J]. Acta Diabetologica, 2014, 51(6): 905-915.
[61] 黄丽, 潘佳玥, 杨杨. IGF-1在2型糖尿病及2型糖尿病肾病中的作用机制研究进展[J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (2): 253-256.
[62] KAMENICKý P, MAZZIOTTI G, LOMBÈS M, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: Pathophysiological and clinical implications[J]. Endocrine Reviews, 2014, 35(2): 234-281.
[63] BACH L A, HALE L J. Insulin-like growth factors and kidney disease[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2015, 65(2): 327-336.
[64] THRAILKILL K M. Insulin-like growth factor-I in diabetes mellitus: Its physiology, metabolic effects, and potential clinical utility[J]. Diabetes Technology and Therapeutics, 2000, 2(1): 69-80.
[65] KIEPE D, TÖNSHOFF B. Insulin-like growth factors in normal and diseased kidney[J]. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2012, 41(2): 351-374.
[66] MOHEBI R, LIU Y, HANSEN M K, et al. Insulin growth factor axis and cardio-renal risk in diabetic kidney disease: An analysis from the credence trial[J]. Cardiovascular Diabetology, 2023, 22(1): 176.
[67] WANG S, CHI K, WU D, et al. Insulin-like growth factor binding proteins in kidney disease[J]. Frontiers In Pharmacology, 2021, 12: 807119.
[68] YOO E-G, LEE W J, KIM J H, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-3 mediates high glucose-induced

（下转第38页）