·综述·

DOI：10.12449/JCH260227

胰岛素样生长因子-1/胰岛素样生长因子-1受体信号通路调控肝纤维化的作用机制

崔　艳[1]，李京涛[2]，焦俊喆[2]，常占杰[2]，张海博[1]

1 陕西中医药大学第一临床医学院，陕西 咸阳 712000

2 陕西中医药大学附属医院肝病一科，陕西 咸阳 712000

通信作者：张海博，15289317954@163.com（ORCID：0000-0003-1755-1813）

摘要：肝纤维化由病毒感染、酒精摄入和代谢相关损伤等多种因素引起，导致正常组织被纤维瘢痕替代。胰岛素样生长因子1（IGF-1）作为一种细胞增殖调控因子，通过与其受体（IGF-1R）结合，参与调控细胞周期、促进细胞增殖与分化，并抑制细胞凋亡。研究表明，IGF-1/IGF-1R信号通路可通过影响肝细胞的衰老和凋亡、肝星状细胞的活化与增殖以及内皮细胞的功能失调等调控肝纤维化进程。此外，IGF-1/IGF-1R信号系统还可调控DNA损伤修复、细胞增殖、脂质代谢、细胞衰老及氧化应激等多种机制，为肝纤维化的预防和治疗提供了新的策略与潜在靶点。本文总结了IGF-1/IGF-1R及其信号转导系统在不同细胞中通过调控DNA损伤修复介导肝纤维化的作用机制，以期为肝纤维化的治疗提供理论依据。

关键词：胰岛素样生长因子Ⅰ；肝纤维化；DNA损伤；信号传导

基金项目：国家自然科学基金（82174330，82374418）；陕西省科技厅科研基金（2024JC-YBMS-650，2024SF-YBXM-528）；陕西省科技厅创新团队（2022TD-55）；陕西省中医药管理局（SZY-KJCYC-2023-049，SZY-KJCYC-2023-087）；中医药防治肝病“炎-癌”转变研究创新团队（2019-YL05）

The mechanism of action of the insulin-like growth factor-1/insulin-like growth factor-1 receptor signaling pathway in regulating liver fibrosis

CUI Yan[1], *LI Jingtao*[2], *JIAO Junzhe*[2], *CHANG Zhanjie*[2], *ZHANG Haibo*[1]

1. The First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. First Department of Hepatology, The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Corresponding author: ZHANG Haibo, 15289317954@163.com (ORCID: 0000-0003-1755-1813)

Abstract: Liver fibrosis is caused by various factors such as viral infection, alcohol intake, and metabolism-related damage, leading to the replacement of normal tissue by fibrous scars. As a regulatory factor for cell proliferation, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) participates in the regulation of cell cycle, the promotion of cell proliferation and differentiation, and the inhibition of cell apoptosis by binding to its receptor insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R). Studies have shown that the IGF-1/IGF-1R signaling pathway can regulate the process of liver fibrosis by affecting the senescence and apoptosis of hepatocytes, the activation and proliferation of hepatic stellate cells, and the dysfunction of endothelial cells. In addition, the IGF-1/IGF-1R signaling system can also regulate multiple mechanisms such as DNA damage repair, cell proliferation, lipid metabolism, cell senescence, and oxidative stress, thereby providing new strategies and potential targets for the prevention and treatment of liver fibrosis. This article summarizes the mechanism of action of IGF-1/IGF-1R and its signal transduction system in mediating liver fibrosis by regulating DNA damage repair in different cells, in order to provide a theoretical basis for the treatment of liver fibrosis.

Key words: Insulin-Like Growth Factor I; Hepatic Fibrosis; DNA Damage; Signal Transduction

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82174330, 82374418); Shaanxi Province Science and

Technology Department Research Fund（2024JC-YBMS-650，2024SF-YBXM-528）；Shaanxi Province Science and Technology Department Innovation Team（2022TD-55）；Shaanxi Province Traditional Chinese Medicine Administration（SZY-KJCYC-2023-049，SZY-KJCYC-2023-087）；Research and Innovation Team for Prevention and Treatment of Liver Disease "Inflammation-Cancer" Transformation with Traditional Chinese Medicine（2019-YL05）

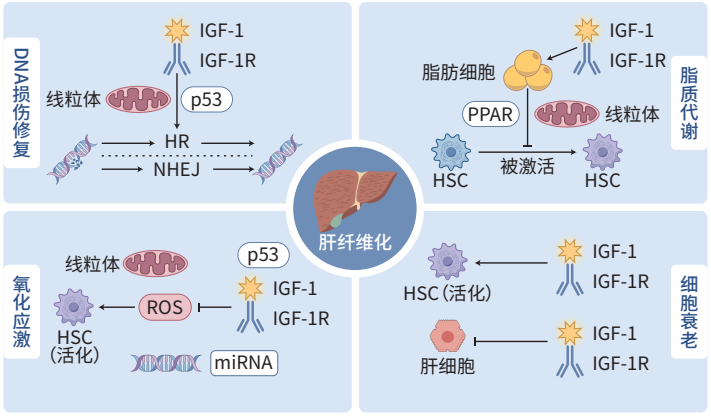
肝纤维化是慢性肝病进展为肝硬化、肝癌的关键阶段，若不及时干预，15%～30%的肝纤维化患者将在5～10年内进展为肝硬化。肝硬化患者中，肝癌年发生率为3%～5%，5年累积发生率可达5%～30%。由于肝纤维化在组织学上具有可逆性[1]，而肝硬化一旦形成则难以逆转，因此早期干预能够有效延缓甚至逆转纤维化进展，阻止癌前病变的形成，从而显著降低肝癌的发生风险。这一过程涉及肝星状细胞（HSC）、肝细胞、Kupffer细胞、内皮细胞等多种细胞类型及其间的复杂相互作用[2]。

胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factor-1，IGF-1）及其受体（insulin-like growth factor-1 receptor，IGF-1R）在肝纤维化中的作用逐渐成为研究热点。IGF-1作为一种多功能细胞增殖调控因子，广泛分布于各种组织，在细胞分化、增殖和个体生长发育中发挥重要作用[3]；IGF-1通过与受体IGF-1R结合，参与调控细胞周期、促进细胞增殖和分化、抑制细胞凋亡等[4]。研究表明，IGF-1在肝纤维化中发挥保护作用。在四氯化碳（CCl_4）诱导的肝纤维化大鼠模型中，IGF-1通过IGF-1R/磷脂酰肌醇3激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B信号通路（protein kinase B，AKT）信号轴激活核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2），促进核转位，上调抗氧化酶的表达，从而抑制氧化应激诱导的肝细胞衰老[5]，缓解肝纤维化进程。IGF-1还可通过增强巨噬细胞的自噬和清除功能，清除细胞内的老化物质，延缓巨噬细胞衰老，减轻肝纤维化程度[6]。

综上所述，IGF-1/IGF-1R信号通路在肝纤维化的发生和发展中扮演着重要角色，在DNA损伤修复、细胞增殖、脂质代谢、细胞衰老及氧化应激等多种机制中均发挥关键作用（图1）。本文总结了近年来IGF-1/IGF-1R及其信号转导系统通过调控DNA损伤修复介导肝纤维化的作用机制，以期为肝纤维化的治疗提供理论依据。

1 IGF-1/IGF-1R概述

胰岛素家族由胰岛素、IGF-1、IGF-2及其受体（IR、IGF-1R和IGF-2R）和6种结合蛋白（insulin-like growth factor binding proteins，IGFBP）组成，其中IGFBP以组织特异性方式抑制或增强IGF的作用[7]。该超家族所有成员均合成为单链前体，具有相似的一级结构，由一个信号肽和一个含3个结构域的激素原组成[8]。IGF-1的生物学作用由一组跨膜受体转导，包括胰岛素/胰岛素受体、IGF-1/IGF-1R和IGF2/M6PR（甘露糖-6-磷酸受体），其在氨基酸6与48、18与61以及47与52之间形成3个二硫键，构建的三级结构对IGF-1R的最佳结合至关重要[9]。循环中约99%的IGF-1与IGFBP结合，IGFBP的关



注：IGF-1，胰岛素样生长因子1；IGF-1R，胰岛素样生长因子1受体；HR，同源重组；NHEJ，非同源末端连接；PPAR，过氧化物酶体增殖物激活受体；HSC，肝星状细胞；ROS，活性氧；miRNA，微RNA；p53，肿瘤蛋白p53。

图1 IGF-1/IGF-1R信号通路调控肝纤维化的作用机制

Figure 1 The regulatory mechanism of IGF-1/IGF-1R signaling pathway in hepatic fibrosis

键功能是与IGF和酸不稳定亚基形成三元复合物，从而延长未结合状态下IGF-R的半衰期[10]。IGF-1R是一种具有多效性细胞功能的酪氨酸激酶，由2个相同的单体单元组成，每个单体单位含有一个细胞外α亚基和一个跨膜β亚基，二者通过二硫键连接[7]。IGF-1R信号具有促有丝分裂、促存活和抗凋亡活性[11]；与IGF-1结合后，高亲和力IGF-1R发生磷酸化，并募集和磷酸化衔接蛋白，进而激活下游信号分子网络，以促进胞外信号调节激酶（ERK）、丝裂原激活的蛋白激酶（MAPK）和PI3K/AKT途径的激活，最终抑制细胞凋亡并促进细胞生长和存活[12]。

2 DNA损伤修复在肝纤维化中的重要作用

DNA甲基化是DNA损伤修复和基因表达调控的重要机制之一。在肝纤维化进程中，第10号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因（phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10，PTEN）、Ras关联结构域家族成员等会发生高甲基化，导致其表达受到抑制。PTEN作为磷酸酶基因，通过调控PI3K/AKT和ERK信号通路，影响HSC的活化，进而参与肝纤维化的进展。当PTEN发生高甲基化时，其功能丧失会导致PI3K积累，从而增强AKT和ERK信号通路的活性，促进HSC的活化[13]。DNA甲基转移酶1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）作为DNA甲基化读取蛋白，可促进HSC活化和肝纤维化。新的核苷类似物泽布拉林通过靶向结合DNMT1，可抑制其介导的PTEN高甲基化，从而上调PTEN的表达，降低AKT和ERK信号通路的激活水平，最终影响肝纤维化[13]。低甲基化的Spp1基因也会激活PI3K/AKT通路，促进TGF-β释放，同时增加Ⅰ型胶原蛋白和α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）的分泌，进而诱发肝纤维化甚至肝癌[13]。

DNA损伤可通过激活核因子κB（NF-κB）信号通路调控基因表达，影响细胞存活、增殖和炎症反应，从而在肝纤维化进程中发挥作用。DNA损伤还能激活ERK、c-Jun氨基末端激酶、共济失调-毛细血管扩张突变蛋白（ataxia-telangiectasia mutated，ATM）/TGF-β以及JAK/STAT信号通路，这些通路通过调控HSC活化和炎症反应在肝纤维化中发挥作用。DNA损伤诱导转录因子1作为DNA损伤反应蛋白，可通过抑制TGF-β/Smad信号通路减轻HSC活化和肝纤维化程度[14]。p53是一种重要的肿瘤抑制蛋白，在DNA损伤响应中发挥核心作用；其通过激活TGF-β信号通路，增强HSC的活化和胶原蛋白的合成，从而促进肝纤维化的发展[15]。p38 MAPK途径在响应广泛的DNA损伤事件时被激活，对G1-S检查点具有重要作用[16]，靶向该信号通路可抑制HSC活化和NF-κB/NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3介导的细胞凋亡[17-18]。ATM作为DNA损伤反应过程中的关键传感器，可通过降低细胞周期检查点的速度促进DNA修复；ATM缺陷小鼠肝纤维化程度加剧的现象表明，ATM可能是肝纤维化进展的关键调节因子[19]。Zou等[20]的研究显示，DNA损伤激活的长非编码RNA抑制因子可通过microRNA-495-3p/鞘氨醇1-磷酸受体3轴抑制HSC活化，进而抑制肝纤维化发展。

此外，p21参与介导对DNA损伤的保护，在慢性肝脏疾病的炎症和纤维化阶段，p21基因表达上调，且其高表达与肝硬化患者向肝癌发展密切相关。长链非编码RNA-p21的过表达会促进肝细胞凋亡和肝纤维化，并使Ⅰ型胶原、α-SMA和组织金属蛋白酶抑制剂1等肝纤维化相关蛋白水平升高，从而产生羟脯氨酸和丙氨酸氨基转移酶[21]。上述研究表明，DNA损伤修复与肝纤维化关系密切，DNA损伤修复能力降低可加剧肝纤维化程度。

3 IGF-1/IGF-1R通过调节线粒体DNA（mtDNA）损伤修复介导肝纤维化

mtDNA损伤修复在肝纤维化的发生和进展中具有关键作用。在非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、酒精性肝病、肝缺血再灌注损伤等情况下，mtDNA的释放可诱导或加剧肝脏炎症反应，从而推动肝纤维化的发展[22]。在辐射诱导的小鼠肝病模型中，mtDNA通过产生过量的活性氧（ROS）、激活p53通路和诱导衰老样表型等机制促进肝纤维化发生[23]。IGF-1在调节mtDNA损伤修复中的作用日益明确，IGF-1信号可通过P13K/AKT/cAMP（环磷酸腺苷通路）反应元件结合蛋白途径，或增加mtDNA拷贝数和基因表达调控线粒体生物合成，提升线粒体数量和质量，增强细胞应对损伤的能力[24]。同时，IGF-1可增强衰老细胞的线粒体自噬，这与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p16和p21的表达下调，以及线粒体自噬和线粒体生物发生的调节因子Nrf2与Sirt3水平升高有关[25]。外源性补充IGF-1能显著改善NASH小鼠模型中的肝脏线粒体功能低下和高氧化应激状态，同时减轻脂肪沉积、炎症和纤维化程度[26]。在NASH小鼠模型中，肝脏IGF-1水平降低与线粒体功能受损和氧化应激增加密切相关，而恢复IGF-1信号可改善这些线粒体缺陷并减轻纤维化程度。将IGF-1基因转移至CCl_4诱导的大鼠模型中，可减轻肝细胞衰老和纤维化程度，同时抑制

CCl_4诱导的肝细胞氧化应激[5]。这些研究表明，IGF-1/IGF-1R通过调节mtDNA损伤修复在肝纤维化中发挥重要作用，并为肝纤维化治疗提供潜在的分子靶点。

4 IGF-1/IGF-1R在不同细胞类型中通过调节DNA损伤修复介导肝纤维化

IGF-1/IGF-1R信号通路在纤维化中的调控作用已受到广泛关注。IGF-1通过与肝细胞、HSC及其他肝内细胞表面的IGF-1R结合，激活下游信号通路，调节细胞增殖、存活、代谢和凋亡等过程，影响肝纤维化的发生和发展。近年来，研究人员发现IGF-1/IGF-1R主要在肝组织中表达，通过多种机制影响肝纤维化的进程[27]，其中DNA损伤修复机制在该信号通路中发挥核心作用。上述过程涉及多种细胞类型，为了更精准地将其归类于特定细胞类型，下文将按细胞类型分别阐述IGF-1/IGF-1R轴如何通过调节DNA损伤修复介导肝纤维化。

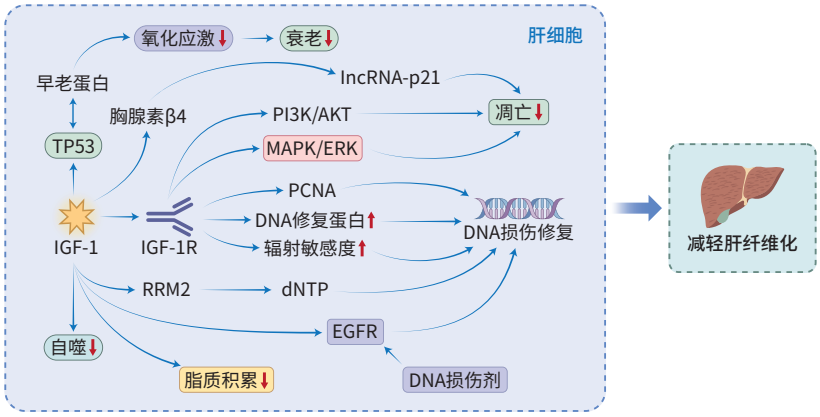
4.1 *肝细胞* 肝细胞在肝纤维化中具有多重作用，包括启动肝纤维化、维持凋亡与再生平衡、调节脂质代谢、参与DNA损伤与修复以及与其他细胞相互作用等。在肝损伤后，IGF-1与肝细胞表面的IGF-1R结合，可激活下游的PI3K/AKT和MAPK/ERK信号通路，抑制肝细胞凋亡[28]，还可通过调控细胞生长、增殖和代谢，影响肝细胞自噬与凋亡，减轻肝纤维化程度。IGF-1可阻断胸腺素β4对lncRNA-p21（长链非编码RNA p21）诱导的肝细胞凋亡和肝纤维化的保护作用[21]，还可通过抑制细胞核p53-早老蛋白的相互作用缓解氧化应激引发的肝细胞衰老，改善肝脂肪变性与纤维化[5]。此外，IGF-1能够调节细胞的氧化应激反应，激活抗氧化防御系统以抵抗辐射引起的ROS增加，并响应辐射造成的DNA损伤[29]。在肝细胞中，IGF-1与IGF-1R结合后可降低细胞对辐射的敏感性，通过上调ATM、磷酸化组蛋白H2AX、p53结合蛋白1、DNA依赖性蛋白激酶催化亚基、多腺苷二磷酸核糖聚合酶等DNA修复相关蛋白的表达水平，促进DNA损伤的修复[30]。

IGF-1在辐射诱导的邻近组织损伤修复中同样发挥作用，例如在小鼠肠道中可促进上皮生长和辐射后的隐窝再生，增加干细胞数量并推动其进入细胞周期的M期[29]。基于此，相关研究探讨IGF-1R对内源性DNA损伤的影响，发现IGF-1R的抑制或缺失会下调核糖核苷酸还原酶M2亚基（ribonucleotide reductase M2 subunit，RRM2）的表达，影响核糖核苷酸还原酶的功能，干扰脱氧核苷三磷酸（dNTP）的供应，导致复制叉进展延迟及复制压力产生，从而加速内源性DNA损伤[31]。在人乳腺癌MCF-7细胞中，IGF-1通过增强p21的p53依赖性来介导生长停滞，间接影响DNA修复[30]。IGF-1R与表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）形成复合物，在DNA损伤剂作用下转移到细胞核，促进DNA双链断裂修复[31]。此外，IGF-1R在细胞核内可磷酸化增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）的酪氨酸残基并影响其泛素化，这对DNA损伤后的复制叉稳定性和细胞生存至关重要[32]。上述机制与肝细胞密切相关，由于肝细胞在肝损伤后需通过DNA修复和细胞增殖来恢复肝功能，表明IGF-1R在肝细胞的DNA损伤修复和细胞周期调控中发挥关键作用。

作为肝脏中主要的脂质代谢细胞，肝细胞负责脂肪的合成、分解和转运，而IGF-1可通过调节脂质代谢过程，发挥抗纤维化作用[29]。已有研究证实，miR-29b-3p可通过靶向IGF-1抑制其表达，减少脂质积累和纤维化[33]（图2）。上述机制表明，IGF-1/IGF-1R信号通路在肝细胞的DNA损伤修复、细胞增殖和脂质代谢调节中发挥重要作用，从而抑制肝纤维化的进展。

4.2 *HSC* HSC的活化是肝纤维化的关键环节，IGF-1/IGF-1R信号通路通过多种机制调节HSC的活化和纤维化进程。在慢性肝病中，持续的炎症反应和细胞损伤可能导致IGF-1水平升高，进一步激活HSC并加速纤维化进程。氧化应激是HSC活化的重要诱导因素，而IGF-1/IGF-1R信号通路可通过调节氧化应激反应和DNA损伤修复机制，抑制HSC的过度活化。此外，IGF-1可通过调节ROS水平减少HSC的DNA损伤，并通过影响TGF-β/Smad信号通路抑制HSC的活化[34]，同时通过调节抗氧化防御系统和DNA修复相关蛋白的表达，减轻氧化应激对HSC的损伤，进而抑制其活化与纤维化进展[30]。研究显示，IGF-1系统参与辐射诱导的HSC细胞激活过程，表明其可能成为治疗肝纤维化的新靶点[35]。在IGF-1过表达的小鼠模型中，IGF-1通过诱导HSC的衰老改善脂肪肝、炎症和纤维化程度[36]。此外，肝细胞Ninjurin 2可通过IGF-1R/EGR1（早期生长反应蛋白1）/PDGF-BB（血小板衍生生长因子-BB）信号通路促进HSC活化和肝纤维化[37]。LX-2细胞作为一种常用的HSC，研究发现在利用LX-2细胞建立的肝纤维化模型中，circUTRN24/miR-483-3p/IGF-1轴可通过调节自噬介导纤维化[38]。

IGF-1信号能够影响细胞周期的检查点，阻止细胞进入有丝分裂，从而为DNA修复提供充足的时间[29]；同时，IGF-1R与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶相互作用，介导



注：IGF-1，胰岛素样生长因子1；IGF-1R，胰岛素样生长因子1受体；lncRNA-p21，长链非编码RNAp21；PI3K，磷脂酰肌醇3激酶；AKT，蛋白激酶B；MAPK，丝裂原激活的蛋白激酶；ERK，胞外信号调节激酶；PCNA，增殖细胞核抗原；RRM2，核糖核苷酸还原酶M2亚基；dNTP，脱氧核糖核苷三磷酸；EGFR，表皮生长因子受体。

图2 IGF-1/IGF-1R轴在肝细胞中介导肝纤维化的机制

Figure 2 The mechanism by which the IGF-1/IGF-1R axis mediates hepatic fibrosis in hepatocytes

DNA损伤[32]。上述机制表明，IGF-1/IGF-1R信号通路通过维持HSC的基因组稳定性、抑制其过度活化，实现对肝纤维化进展的调控。

4.3 *内皮细胞* 内皮细胞功能失调是肝纤维化进程中的核心事件，尤其是肝窦内皮细胞（liver sinusoidal endothelial cells，LSEC）。研究证实，IGF-1通过调节内皮细胞的增殖和存活改善肝脏微循环，从而减轻肝纤维化程度[27]；LSEC通过表达IGF-1R维持血管稳态，促进肝细胞增殖与代谢[39]；IGF-1可通过调节内皮细胞的DNA损伤修复机制，减少氧化应激介导的肝纤维化[40]。一氧化氮（NO）是维持LSEC窗孔结构和抗黏附表型的关键分子，IGF-1通过激活LSEC上的IGF-1R及其下游PI3K/AKT/eNOS信号通路，促进NO的合成与释放，进而抑制LSEC向促纤维化表型转化[41]。IGF-1/IGF-1R激活LSEC后，通过旁分泌方式分泌PDGF-BB和IGFBP-3（胰岛素样生长因子结合蛋白3），诱导HSC从静止状态转化为肌成纤维细胞[37]。此外，内皮细胞来源的IGF-1可通过IGF-1R/ERK通路促进HSC合成Ⅰ型胶原和α-SMA，加速细胞外基质沉积[42]。该信号还可通过与血管内皮生长因子受体2共激活，增强LSEC的血管生成能力，而血管生成过程中分泌的IGF-1将进一步招募炎症细胞，加剧肝损伤[36]。Tie等[43]的研究发现，在TGF-β1协同作用下，IGF-1/IGF-1R诱导LSEC发生内皮-间质转化，使其直接转化为肌成纤维细胞样细胞。上述机制表明，IGF-1/IGF-1R信号通路通过内皮细胞介导的旁分泌效应、内皮-间质转化及血管生成，在肝纤维化中发挥关键作用。

4.4 *其他细胞* Kupffer细胞、巨噬细胞在肝纤维化中同样具有重要作用。研究证实，IGF-1能够抑制Kupffer细胞释放TNF-α、白细胞介素-1β和白细胞介素-6等炎性因子，这些因子通过激活HSC促进纤维化的进展；同时，IGF-1通过与IGF-1R结合激活PI3K/AKT和MAPK/ERK信号通路，抑制Kupffer细胞凋亡并促进其增殖[44]。Tang等[6]研究发现，IGF-1可通过调节巨噬细胞极化促进M2型巨噬细胞的生成，从而减轻肝纤维化程度。目前，关于IGF-1/IGF-1R轴通过调节DNA损伤修复来介导肝纤维化的机制研究相对较少，未来需深入探索。

5 靶向调控IGF-1/IGF-1R信号通路抗肝纤维化的药物、小分子等研究进展

近年来，多种小分子药物和生物制剂通过干预相关通路展现出抗纤维化潜力。已有研究证实，部分胰高血糖素样肽1受体激动剂通过调节IGF-1相关信号，减轻NASH及肝纤维化进程中的炎症反应和胶原沉积[45]；林西替尼作为小分子抑制剂，可通过抑制IGF-1R磷酸化上调PPARγ表达，促进成纤维细胞脂肪化转分化，为肝纤维化的治疗提供新的靶点[46]。在中药汤剂方面，四物汤可通过影响肝内mtDNA的合成、释放及细胞间转移，减轻肝炎介导的肝细胞泛凋亡和巨噬细胞M1极化[47]；一贯煎汤剂能有效抑制免疫性肝损伤小鼠的DNA损伤[48]；银黄颗粒可通过提高mtDNA水平，促进CCl_4诱导的肝纤维化小鼠肝线粒体生物合成[49]。在中药单体方面，姜黄素可通过破坏p53，导致活化的HSC衰老[50]；川芎嗪通过靶向肝细

胞和mtDNA富集的细胞外囊泡预防小鼠肝纤维化损伤[51]；汉黄芩苷则通过SOCS1/p53/SLC7A11途径诱导HSC的铁凋亡，从而减轻肝纤维化程度[52]；人参皂甙Rg5可通过调节p53蛋白的表达减少肝细胞凋亡[53]。上述研究表明，靶向IGF-1/IGF-1R信号通路的药物研发正朝多元化方向发展，为肝纤维化的临床治疗提供新的思路和策略。

6 小结与展望

作为肝纤维化研究的活跃领域，IGF-1/IGF-1R信号轴的潜在作用机制及治疗方向受到广泛关注。研究表明，IGF-1/IGF-1R信号通路可通过多种机制参与肝纤维化的调控，包括影响肝细胞的增殖、存活、代谢和凋亡等过程，但其在DNA损伤修复中的作用机制尚未完全明确，尤其在细胞核内通过磷酸化增殖细胞核抗原影响DNA损伤后的复制叉稳定性和细胞生存的具体机制仍待深入探索。当前研究多聚焦于IGF-1/IGF-1R在肝细胞、HSC中的作用，而对Kupffer细胞、内皮细胞和巨噬细胞等其他肝细胞类型中的作用机制研究较少。尽管已有研究表明，IGF-1/IGF-1R可通过影响肝细胞的增殖、存活、代谢和凋亡等过程参与肝纤维化的调控，但如何通过调节此信号通路实现肝纤维化的有效治疗仍需进一步研究。未来研究可能集中于开发特异性的IGF-1R激动剂或拮抗剂，以及探索IGF-1/IGF-1R信号通路与其他细胞信号通路的交互作用，以期为肝纤维化的治疗提供更多策略与方法。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：崔艳负责课题设计，资料分析，撰写论文；焦俊喆、常占杰参与收集数据，修改论文；李京涛、张海博负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] HALLSWORTH K, MCPHERSON S, ANSTEE QM, et al. Digital intervention with lifestyle coach support to target dietary and physical activity behaviors of adults with nonalcoholic fatty liver disease: Systematic development process of VITALISE using intervention mapping[J]. J Med Internet Res, 2021, 23(1): e20491. DOI: 10.2196/20491.

[2] DAI WM, LU LG, CAI XB. Association between liver sinusoidal endothelial cells and liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(2): 419-423. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.027.
戴伟明, 陆伦根, 蔡晓波. 肝窦内皮细胞与肝纤维化的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(2): 419-423. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.027.

[3] ZHAO HB, JIN H, XIAN JF, et al. Effect of ketogenic diets on body composition and metabolic parameters of cancer patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2022, 14(19): 4192. DOI: 10.3390/nu14194192.

[4] KRUGER DT, ALEXI X, OPDAM M, et al. IGF-1R pathway activation as putative biomarker for linsitinib therapy to revert tamoxifen resistance in ER-positive breast cancer[J]. Int J Cancer, 2020, 146(8): 2348-2359. DOI: 10.1002/ijc.32668.

[5] LUO XY, JIANG XK, LI J, et al. Insulin-like growth factor-1 attenuates oxidative stress-induced hepatocyte premature senescence in liver fibrogenesis via regulating nuclear p53-progerin interaction[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6): 451. DOI: 10.1038/s41419-019-1670-6.

[6] TANG WY, ZHANG M, WANG Y, et al. IGF-1 inhibits palmitic acid-induced mitochondrial apoptosis in macrophages[J]. Mol Med Rep, 2023, 28(6): 234. DOI: 10.3892/mmr.2023.13121.

[7] ZHU YH, CHEN L, SONG BY, et al. Insulin-like growth factor-2 (IGF-2) in fibrosis[J]. Biomolecules, 2022, 12(11): 1557. DOI: 10.3390/biom12111557.

[8] MOREAU F, KIRK NS, ZHANG F, et al. Interaction of a viral insulin-like peptide with the IGF-1 receptor produces a natural antagonist[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6700. DOI: 10.1038/s41467-022-34391-6.

[9] WERNER H. The IGF1 signaling pathway: From basic concepts to therapeutic opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14882. DOI: 10.3390/ijms241914882.

[10] JÓZEFIAK A, LARSKA M, POMORSKA-MÓL M, et al. The IGF-1 signaling pathway in viral infections[J]. Viruses, 2021, 13(8): 1488. DOI: 10.3390/v13081488.

[11] SHANMUGALINGAM T, BOSCO C, RIDLEY AJ, et al. Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers [J]. Cancer Med, 2016, 5(11): 3353-3367. DOI: 10.1002/cam4.871.

[12] GARCÍA-MATO Á, CERVANTES B, RODRÍGUEZ-DE LA ROSA L, et al. IGF-1 controls metabolic homeostasis and survival in HEI-OC1 auditory cells through AKT and mTOR signaling[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(2): 233. DOI: 10.3390/antiox12020233.

[13] JIANG Y, WANG JQ. Research progress of DNA methylation in liver fibrosis[J]. Chin Hepatol, 2024, 29(4): 468-471. DOI: 10.3969/j. issn.1008-1704.2024.04.024.
蒋月, 王建青. DNA甲基化在肝纤维化中的研究进展[J]. 肝脏, 2024, 29(4): 468-471. DOI:10.3969/j.issn.1008-1704.2024.04.024.

[14] CHO SS, LEE JH, KIM KM, et al. REDD1 attenuates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis via inhibiting of TGF-β/Smad signaling pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 176: 246-256. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.002.

[15] YU SY, JI G, ZHANG L. The role of p53 in liver fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1057829. DOI: 10.3389/fphar.2022.1057829.

[16] CARUSILLO A, MUSSOLINO C. DNA damage: From threat to treatment [J]. Cells, 2020, 9(7): 1665. DOI: 10.3390/cells9071665.

[17] HUO SM, LI B, DU JY, et al. Dibutyl phthalate induces liver fibrosis via p38MAPK/NF-κB/NLRP3-mediated pyroptosis[J]. Sci Total Environ, 2023, 897: 165500. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.165500.

[18] LIN G, LI WB, HONG WB, et al. Spinosin inhibits activated hepatic stellate cell to attenuate liver fibrosis by targeting Nur77/ASK1/p38 MAPK signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 966: 176270. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176270.

[19] LI M, YANG ZF, SONG ZY, et al. ATM deficiency aggravates the progression of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice[J]. Toxicology, 2023, 484: 153397. DOI: 10.1016/j.tox.2022.153397.

[20] ZOU L, SHI CF, WANG DW, et al. Long non-coding RNA-non-coding RNA activated by DNA damage inhibition suppresses hepatic stellate cell activation via microRNA-495-3p/sphingosine 1-phosphate receptor 3 axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 6150-6162. DOI: 10.1080/21655979.2022.2037841.

[21] YANG L, FU WL, ZHU Y, et al. Tβ4 suppresses lincRNA-p21-mediated hepatic apoptosis and fibrosis by inhibiting PI3K-AKT-NF-κB pathway [J]. Gene, 2020, 758: 144946. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144946.

[22] ZHANG XF, WU XW, HU QY, et al. Mitochondrial DNA in liver inflammation and oxidative stress[J]. Life Sci, 2019, 236: 116464. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.020.

[23] MELIN N, YARAHMADOV T, SANCHEZ-TALTAVULL D, et al. A new mouse model of radiation-induced liver disease reveals mitochondrial dysfunction as an underlying fibrotic stimulus[J]. JHEP Rep, 2022, 4(7): 100508. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100508.
[24] GUAN X, YAN QY, WANG DD, et al. IGF-1 signaling regulates mitochondrial remodeling during myogenic differentiation[J]. Nutrients, 2022, 14(6): 1249. DOI: 10.3390/nu14061249.
[25] HOU XW, LI ZH, HIGASHI Y, et al. Insulin-like growth factor I prevents cellular aging via activation of mitophagy[J]. J Aging Res, 2020, 2020: 4939310. DOI: 10.1155/2020/4939310.
[26] NISHIZAWA H, IGUCHI G, FUKUOKA H, et al. IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34605. DOI: 10.1038/srep34605.
[27] TAKAHASHI Y. The role of growth hormone and insulin-like growth factor-I in the liver[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7): 1447. DOI: 10.3390/ijms18071447.
[28] XIU AY, DING Q, LI Z, et al. Doxazosin attenuates liver fibrosis by inhibiting autophagy in hepatic stellate cells via activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 3643-3659. DOI: 10.2147/DDDT.S317701.
[29] CHENG YY, LI WQ, GUI RR, et al. Dual characters of GH-IGF1 signaling pathways in radiotherapy and post-radiotherapy repair of cancers[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 671247. DOI: 10.3389/fcell.2021.671247.
[30] CHESNOKOVA V, MELMED S. Peptide hormone regulation of DNA damage responses[J]. Endocr Rev, 2020, 41(4): bnaa009. DOI: 10.1210/endrev/bnaa009.
[31] RIEUNIER G, WU XN, HARRIS LE, et al. Targeting IGF perturbs global replication through ribonucleotide reductase dysfunction[J]. Cancer Res, 2021, 81(8): 2128-2141. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2860.
[32] POREBA E, DURZYNSKA J. Nuclear localization and actions of the insulin-like growth factor 1(IGF-1) system components: Transcriptional regulation and DNA damage response[J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2020, 784: 108307. DOI: 10.1016/j.mrrev.2020.108307.
[33] TANG T, JIANG G, SHAO J, et al. lncRNA MSTRG4710 promotes the proliferation and differentiation of preadipocytes through miR-29b-3p/IGF1 axis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(21): 15715. DOI: 10.3390/ijms242115715.
[34] FIORE E, DOMÍNGUEZ LM, BAYO J, et al. Human umbilical cord perivascular cells-derived extracellular vesicles mediate the transfer of IGF-I to the liver and ameliorate hepatic fibrogenesis in mice[J]. Gene Ther, 2020, 27(1-2): 62-73. DOI: 10.1038/s41434-019-0102-7.
[35] CHEN SH, GAO JL, WANG LP, et al. The IGF1 system is involved in radiation-induced activation of hepatic stellate cells[C]//The 10th National Toxicology Congress of Chinese Society of Toxicology, 2023: 253.
陈思含, 高嘉璐, 王路平, 等. IGF1系统参与辐射诱导的HSC的激活[C]//中国毒理学会第十次全国毒理学大会, 2023: 253.
[36] GUI RR, LI WQ, LI ZP, et al. Effects and potential mechanisms of IGF1/IGF1R in the liver fibrosis: A review[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 251: 126263. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126263.
[37] WANG YF, WANG PY, YU YB, et al. Hepatocyte Ninjurin2 promotes hepatic stellate cell activation and liver fibrosis through the IGF1R/EGR1/PDGF-BB signaling pathway[J]. Metabolism, 2023, 140: 155380. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155380.
[38] LIU D, WU ZG, GAO JH, et al. CircUTRN24/miR-483-3p/IGF-1 regulates autophagy mediated liver fibrosis in biliary atresia[J]. Mol Biotechnol, 2024, 66(6): 1424-1433. DOI: 10.1007/s12033-023-00802-2.
[39] NEWSOME PN, AMBERY P. Incretins (GLP-1 receptor agonists and dual/triple agonists) and the liver[J]. J Hepatol, 2023, 79(6): 1557-1565. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.033.
[40] ZHANG H, WANG XS, HU B, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuate diabetic nephropathy through the IGF1R-CHK2-p53 signalling axis in male rats with type 2 diabetes mellitus[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2024, 25(7): 568-580. DOI: 10.1631/jzus.B2300182.
[41] GUSSCOTT S, JENKINS CE, LAM SH, et al. IGF1R derived PI3K/AKT signaling maintains growth in a subset of human T-cell acute lymphoblastic leukemias[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161158. DOI: 10.1371/journal.pone.0161158.
[42] OCK S, HAM W, KANG CW, et al. IGF-1 protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting αSMA[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(7): 688. DOI: 10.1038/s41419-021-03965-5.
[43] TIE Y, TANG F, PENG DD, et al. TGF-beta signal transduction: Biology, function and therapy for diseases[J]. Mol Biomed, 2022, 3(1): 45. DOI: 10.1186/s43556-022-00109-9.
[44] PIÑEIRO-HERMIDA S, LÓPEZ IP, ALFARO-ARNEDO E, et al. IGF1R deficiency attenuates acute inflammatory response in a bleomycin-induced lung injury mouse model[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4290. DOI: 10.1038/s41598-017-04561-4.
[45] NEVOLA R, EPIFANI R, IMBRIANI S, et al. GLP-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: Current evidence and future perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1703. DOI: 10.3390/ijms24-021703.
[46] ZHU T, PAN MJ, DING QN, et al. Targeting insulin-like growth factor 1 signaling with Linsitinib to modulate fibroblast plasticity and attenuate pulmonary fibrosis[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 161: 115084. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.115084.
[47] MA Z, XIE KH, XUE XY, et al. Si-Wu-Tang attenuates hepatocyte PANoptosis and M1 polarization of macrophages in non-alcoholic fatty liver disease by influencing the intercellular transfer of mtDNA[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328: 118057. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118057.
[48] TIAN MX, LIU WL, YOU HJ, et al. Protective effect of Yiguanjian decoction against DNA damage on concanavalin A-induced liver injury mice model[J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(4): 471-478. DOI: 10.1016/s0254-6272(16)30064-4.
[49] OUYANG H, MIAO H, LI Z, et al. Yinhuang granule alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice and its mechanism[J]. World J Hepatol, 2024, 16(2): 264-278. DOI: 10.4254/wjh.v16.i2.264.
[50] JIN H, LIAN N, ZHANG F, et al. Activation of PPARγ/P53 signaling is required for curcumin to induce hepatic stellate cell senescence[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(4): e2189. DOI: 10.1038/cddis.2016.92.
[51] LI YJ, LIU RP, DING MN, et al. Tetramethylpyrazine prevents liver fibrotic injury in mice by targeting hepatocyte-derived and mitochondrial DNA-enriched extracellular vesicles[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(8): 2026-2041. DOI: 10.1038/s41401-021-00843-w.
[52] LIU GF, WEI C, YUAN SY, et al. Wogonoside attenuates liver fibrosis by triggering hepatic stellate cell ferroptosis through SOCS1/P53/SLC7A11 pathway[J]. Phytother Res, 2022, 36(11): 4230-4243. DOI: 10.1002/ptr.7558.
[53] LI N, ZHU CH, FU RZ, et al. Ginsenoside Rg5 inhibits lipid accumulation and hepatocyte apoptosis via the Notch1 signaling pathway in NASH mice[J]. Phytomedicine, 2024, 124: 155287. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155287.

收稿日期：2025-06-09；**录用日期：**2025-07-16
本文编辑：王莹

引证本文：CUI Y, LI JT, JIAO JZ, et al. The mechanism of action of the insulin-like growth factor-1/insulin-like growth factor-1 receptor signaling pathway in regulating liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(2): 445-451.
崔艳, 李京涛, 焦俊喆, 等. 胰岛素样生长因子-1/胰岛素样生长因子-1受体信号通路调控肝纤维化的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(2): 445-451.