

- 年骨质疏松性股骨转子下骨折的疗效分析[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2017, 3(1): 22-26.
- [20] 白涛, 呼瑞, 张文生, 等. 加长型PFNA-Ⅱ和DHS治疗老年骨质疏松性股骨转子下骨折临床疗效及CRP、IL-6、Harris评分变化[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(1): 81-83.
- [21] Huang X, Zhang F, Zhang Y. Case series and finite element analysis of PFNA combined with cerclage wire for treatment of subtrochanteric fracture of femur[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2021, 16(1): 70.
- [22] Georgiannos D, Lampridis V, Bisbinas I. Subtrochanteric femoral fractures treated with the Long Gamma3® nail: A historical control case study versus Long trochanteric Gamma nail®[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2015, 101(6): 675-680.
- [23] Li YH, Zhu D, Li Y, et al. Comparison of internal fixation with Gamma3 Long nails and INTERTAN nails in the treatment of Seinsheimer type V subtrochanteric femoral fractures in elderly patients[J]. Medicine, 2019, 98(25): e16140.
- [24] Matre K, Vinje T, Havelin LI, et al. TRIGEN INTERTAN intramedullary nail versus sliding hip screw: a prospective, randomized multicenter study on pain, function, and complications in 684 patients with an intertrochanteric or subtrochanteric fracture and one year of follow-up[J]. J Bone Joint Surg Am, 2013, 95(3): 200-208.
- [25] Wu Z, Du B, Wang Q, et al. Minimally invasive clamp-assisted reduction and long InterTAN nail fixation for Seinsheimer type V subtrochanteric fractures: a case series describing the technique and results[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2023, 24(1): 256.
- [26] 霍森, 王庆伟, 胡寿勇, 等. 有限切开复位加长InterTAN髓内钉治疗Seinsheimer V型股骨转子下骨折[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2021, 18(4): 71-74.
- [26] Huang Y, Zhang C, Luo Y. A comparative biomechanical study of proximal femoral nail (InterTAN) and proximal femoral nail antirotation for intertrochanteric fractures[J]. International Orthopaedics, 2013, 37(12): 2465-2473.
- [26] 朱剑津, 潘勇卫, 何大炜, 等. 俯卧位自然复位法在髓内钉固定治疗股骨转子下骨折中的应用[J]. 中华创伤骨科杂志, 2020, 22(3): 218-223.
- [26] Kim JW, Park KC, Oh JK, et al. Percutaneous cerclage wiring followed by intramedullary nailing for subtrochanteric femoral fractures: a technical note with clinical results[J]. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, 2014, 134(9): 1227-1235.

(收稿日期: 2023-09-08)

糖尿病心肌病治疗的潜在靶点—IGF-1

闫贞蓉, 邢子洋, 薛婷匀, 李广妹, 赵佳叶, 李骏杰, 孙启玉*

(承德医学院附属医院检验科, 河北承德 067000)

关键词: 糖尿病性心肌病; IGF-1; 胰岛素; 糖尿病; 代谢

中图分类号: R 542.2

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)02-0153-05

糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是一种特异性心肌病,它是糖尿病相关发病率和死亡率的主要风险。DCM作为糖尿病的常见并发症,其特征是慢性低度炎症,高血糖和高胰岛素血症在DCM的潜在机制中起着不可或缺的作用,目前临床上尚无特殊治疗药物能有效改善与逆转其发生发展。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是生长激素(growth hormone, GH)作用的主要介质,是细胞生长、分化和凋亡的重要调节因子。IGF-1在结构上和功能上与胰岛素相关,在刺激生理

性左心室肥大和保护心脏功能障碍中起着至关重要的作用。IGF-1的治疗潜力在一系列心脏疾病中得到了广泛的研究,包括心力衰竭、糖尿病和扩张型心肌病,它在DCM中可改善心肌收缩力。这些发现表明,IGF-1可能是治疗DCM的新靶点。本文对DCM的发病机制和研究现状、IGF-1在DCM中的发病机制及相关生物学过程的最新发现进行综述。

1 DCM的发病机制及研究现状

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是现代社会的健康威

* 通讯作者

胁之一。近几十年来,糖尿病的发病率和患病率在世界范围内显著增加。它也是发达国家和发展中国家最常见的生活方式障碍^[1]。DM是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,其特征是由于胰岛素分泌或胰岛素作用缺陷或两者兼而有之,并且与许多致命的并发症有关,包括心脏病、肾衰竭和糖尿病性眼病。DM主要有两种类型,即 I 型和 II 型。2017年,全球约有4.51亿成年人患有DM,预计到2045年这一数字将增加到6.93亿^[2]。DCM是糖尿病各种并发症中死亡的主要原因之一。DCM最早由Rubler于1972年发现,是通过对确诊为心力衰竭且无其他心血管并发症的糖尿病患者死后进行心脏解剖观察到的,这些观察结果被认为是心肌本身的特殊损伤^[3]。DCM的特征是心室收缩和(或)舒张功能障碍,发生在独立于冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)、高血压和其他心血管疾病的DM患者中^[4]。DCM在 I 型和 II 型DM中均有发生,并有助于增加DM人群心力衰竭的发生率。最常用的诊断方法是心电图和心脏磁共振成像。舒张功能障碍是DCM最突出的缺陷,表现为顺应性降低,心肌松弛延长和细胞内Ca²⁺稳态改变。在大鼠中,DCM心脏表现为心肌细胞排列紊乱,线粒体损伤、凋亡和纤维化增加^[5,6]。DCM在临床症状或体征出现之前,可能长期处于亚临床状态。DCM发病的确切机制尚不清楚,但一些机制已被证明在DCM的发生发展中起重要作用,如改变的信号转导(胰岛素信号),改变的代谢和线粒体功能障碍,结构和信号蛋白的翻译后修饰以及改变的细胞稳态过程,如自噬和内质网应激^[7]。这些途径导致了氧化应激和细胞凋亡并进一步导致DM心脏的变化。尽管严格的血糖控制似乎在DCM的预防和治疗中起着核心作用,但我们需要针对DCM的新型治疗剂。

2 IGF-1的生物学效应

人体有两个重要的调节血糖的激素系统,胰岛素和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)。在人体中,IGF-1是仅次于胰岛素的降糖作用第二强的天然多肽,IGF-1与胰岛素的作用具有互补性。反过来,即使在正常血糖条件下,IGF-1也抑制胰岛素分泌。IGF-1增加胰岛素敏感性和外周葡萄糖摄取,减少肝脏葡萄糖生成,改善脂质轮廓^[8]。IGF-1 是一种分子量为7.6 kDa的内源性活性多肽,由70个氨基酸组成。它主要由肝脏在下丘脑生长激素的作用下合成和分泌。然而,其他组织也产生IGF-1,它

在局部发挥自分泌和旁分泌激素的作用^[9]。IGF-1在许多器官中表现出多效性作用,并参与多种疾病的发生发展。在细胞水平上,IGF-1可以作用于不同的亚细胞区室。因此,了解IGF-1信号传导的复杂性及其在疾病发生和发展中的作用非常重要,特别是在心脏中,IGF-1调节多种细胞过程,包括代谢、凋亡、自噬、衰老和生长。据报道,动物或DM患者血清IGF-1降低^[10]。IGF-1对DM的复杂效应起着关键的调节作用,而IGF-1信号传导的减弱会降低DM中的天然心脏保护作用,导致DCM。因此,IGF-1可能是DCM的潜在治疗靶点。

3 IGF-1在心脏中的作用

心脏是一个胰岛素依赖性和能量消耗的器官,其中胰岛素和营养信号整合调节心脏代谢、生长和生存。IGF-1在心脏中的主要功能是刺激心脏生长和收缩功能。IGF-1已经很好地建立了对心脏的保护机制,在一些人群中,循环IGF-1水平与心血管疾病的发病风险呈负相关。循环中低水平的IGF-1与冠状动脉疾病的风险增加有关,并已被用作缺血性心脏病的预后指标^[11]。同样,IGF-1水平低的老年患者发生缺血性脑卒中和充血性心力衰竭的风险增加。而心脏IGF-1受体(IGF-1R)的激活可以防止高脂饮食和心肌梗死的不利影响。IGF-1R通过其内在的酪氨酸激酶活性和与异三聚体G蛋白偶联激活多条通路。IGF-1可能是体内最强的抗分解代谢和合成代谢激素,至少有6种IGF-1结合蛋白(IGFBPs)和几种蛋白酶调节IGF-1在组织中的生物利用度^[12]。DM中的IGF-1和IGFBPs水平降低,可能是由于门静脉胰岛素化不足和肝生长激素抵抗,它们的降低增加了导致DCM发病的可能性。有研究发现,新生儿IGF-1升高与糖尿病妇女胎儿肥厚型心肌病有关^[13]。在小鼠中,IGF-1的过表达可通过心肌细胞增殖促进心脏增大。在快速肥大的大鼠模型中,心肌细胞合成IGF-1的增加是心肌病发展的早期事件。然而,血浆IGF-1浓度可对非心肌细胞和其他组织产生不利影响。例如,IGF-1可以诱导成纤维细胞增殖,并增加其他器官的大小,包括大脑和肾脏^[14]。

4 IGF-1在DCM中的作用

心血管系统的异常在DM患者中很常见,高血糖、高血脂和炎症诱导的氧化应激被认为与DCM的诱导有关。IGF-1参与三大营养物质的代谢分解,具有抗氧化应激、抗纤维化和抗凋亡的心肌保护作用,事实上,在DCM中IGF-1

具有多种心脏保护作用。

4.1 IGF-1通过促进外周组织葡萄糖摄取和抑制肝脏葡萄糖产生来双向调节血糖水平,从而改善糖尿病大鼠的代谢异常

有研究表明,外源性IGF-1可降低大鼠血糖水平,增加其在组织糖原中的掺入^[15]。对于胰岛素受体基因敲除小鼠,高剂量的IGF-1会导致低血糖的发生。游离和总IGF-1的水平在禁食过程中下降,随着胰岛素的下降,而总IGF-1的下降可能部分是营养调节的。在各种分解代谢损伤下观察到的IGFBP-1急性升高,可以通过降低游离IGF-1和蛋白质合成的血浆浓度,以及进一步加强IGFBP-1的肝脏合成来对肌肉蛋白质平衡产生负面影响。有研究报道,IGFBP-1降低了IGF-1刺激培养的人肌肉细胞葡萄糖摄取和蛋白质合成的能力^[16],因为这种代谢缺陷可能与长期分解代谢条件下肌肉消耗的发展有关。

4.2 IGF-1通过降低血管紧张素Ⅱ的作用,间接抑制DM大鼠心腔内RAS的激活,从而改善左心室结构和功能

高血糖激活局部肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS),导致血管紧张素AngⅡ的形成,刺激内源性细胞死亡途径^[17]。低IGF-1水平的衰老大鼠表现出左心室充盈受损,E/A比值降低,二尖瓣环早期运动速度降低,心脏间质纤维化增加,尽管IGF-1循环水平较低,但心腔内AngⅡ增加。相比之下,从24月龄开始长期生长激素替代的老年大鼠表现出舒张功能保留,左心室重构减轻,心腔内AngⅡ水平降低。IGF-1可干扰心肌细胞RAS和AngⅡ的合成与分泌。IGF-1可保护衰老大鼠心脏舒张功能,降低心脏AngⅡ表达,减轻心室重构。IGF-1过表达抑制DCM的发展和AngⅡ介导的氧化应激^[18]。这些观察结果提示,IGF-1可能对DCM引起的心肌损伤具有保护作用。

4.3 IGF-1激活相关信号通路,从而改善DCM

IGF-1已被证明可以激活磷脂酰肌醇3激酶-Akt(PI3K-Akt)通路。GSK-3 β 是Akt的主要下游信号分子,主要参与糖原代谢和胰岛素作用,在DM诱导的炎症和凋亡中起着至关重要的作用。DCM是由心室功能障碍所定义的,在人类和动物中都很常见。有研究发现,IGF-1通过抗氧化和抗炎过程以及调节Akt-GSK-3 β 信号通路改善大鼠DCM^[19]。Akt-GSK-3 β 通路的激活通过减弱代谢紊乱、氧化应激、炎症、细胞死亡和纤维化参与DCM的改善,这表明GSK-3 β 的

失活在预防DCM中起着关键作用。此外,IGF-1-Akt-mTOR信号的作用可能不排除在IGF-1诱导的DM心脏效应,先前研究表明,抑制mTORC1(mTOR的两种复合物之一)与内源性mTORC1抑制剂富含脯氨酸的Akt底物PRAS40可以预防DCM的发展,并改善高脂饮食喂养的肥胖小鼠的肝脏胰岛素敏感性和降低高血糖^[20]。此外,PI3K-Akt-mTOR通路被认为是IGF-1诱导的大鼠心室心肌细胞葡萄糖毒性保护的一部分,上调microRNA-203通过PIK3CA抑制PI3K-Akt信号通路抑制DCM小鼠心肌纤维化和氧化应激^[21]。这些发现表明,IGF-1还可以通过PI3K-Akt-mTOR信号通路改善DCM。最近的研究表明,胰岛素受体底物-1,-2(IRS-1,-2)是IGF-1信号传导的主要介质,负责心肌能量、结构、功能和生存。重要的是,IRS在控制Akt和Foxo1信号级联反应的PI3K的激活中起重要作用,调节线粒体功能、心脏能量代谢和RAS系统。通过内分泌系统在心脏中的胰岛素抵抗引起的信号级联信号中该分支的失调促进了心力衰竭,为DCM提供了新的机制^[22]。这能说明靶向IRS $\rightarrow$ PI3K $\rightarrow$ Foxo1信号级联和相关途径的这一分支可能为控制代谢和DCM的治疗提供基本策略。

4.4 IGF-1通过抗凋亡作用来改善DCM

细胞凋亡是一种基因程序性细胞死亡,在生物体的生存中具有关键作用,并且在所有高等真核生物中功能保守^[23]。由于IGF-1具有心脏保护作用,因此,IGF-1受体及其信号的减少可能导致心肌缺血时心肌保护作用的降低,从而在DCM的发生发展过程中发挥重要作用。有研究发现,Hsp60抑制IGF-1受体的降解,进而增加IGF-1受体的丰度,增强IGF-1在心肌细胞中的抗凋亡作用^[24]。研究表明,ROS和HIF1 α 依赖性IGFBP3上调阻断IGF-1存活信号传导,从而介导高葡萄糖诱导的心肌细胞凋亡。高血糖诱导过量的活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生,伴随着严重的细胞氧化应激,然后通过ROS介导的信号传导和修饰,抑制IGF-1-PI3K-Akt生存通路,促进死亡受体依赖和线粒体依赖的凋亡途径,最终导致DCM^[25]。在高血糖损伤方面,线粒体是ROS生成的主要来源。这些结果表明,IGF-1信号的阻断会导致心肌细胞的凋亡,而IGF-1可能通过抗凋亡作用来保护心脏。

5 IGF-1可作为DCM治疗的新选择

近年来,IGF-1在DM及其并发症预防和治疗中的作用

备受关注。IGF-1与胰岛素原在结构上具有显著同源性的报道使人们开始研究其可能用于改善血糖控制。研究表明,IGF-1来源于体内多种细胞,如单核细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等。此外,大鼠和人的成熟心肌细胞在应激状态下也可表达IGF-1 mRNA及其蛋白^[26]。IGF-1治疗减轻了DM大鼠的代谢异常和心肌细胞凋亡、间质纤维化、氧化应激和炎症,同时也增加了Akt和GSK-3 β 的磷酸化水平,提示IGF-1通过激活Akt-GSK-3 β 信号通路改善DCM的病理生理过程^[19]。因此,IGF-1可能是控制DCM的潜在治疗选择。在动物模型上的大量工作表明,重组IGF-1(rhIGF-1)可能具有治疗作用。随后的临床研究表明,在DCM的胰岛素治疗中加入rhIGF-1可以有效控制血糖^[27]。临床上,IGF-1已被用作胰岛素的替代品,以促进DM中的葡萄糖转运和代谢,特别是在胰岛素抵抗条件下。据报道,IGF-1和胰岛素联合治疗DM患者可纠正生长激素分泌,改善胰岛素敏感性和血糖控制,并减少对胰岛素的需求。最近的实验表明,DCM可以通过胰岛素增敏抗糖尿病药(如二甲双胍)来预防。IGF-1的心脏过表达抑制DCM的发展。此外,慢性IGF-1可能代表了一种有缺陷的治疗DM诱导的左心室功能障碍和重塑的方法,因为转基因和药物性IGF-1方法都显著升高。外源性IGF-1已被证明对心力衰竭等心脏疾病的发展具有积极和消极的影响^[28]。然而,外源性IGF-1给药对DM相关心脏收缩功能障碍的影响在很大程度上是未知的。尽管IGF-1的转基因过表达逆转了小鼠的糖尿病性心肌病,但临床上尚未用于此目的。上调IGF-1还可以通过恢复正常的Ca²⁺处理和增加心肌细胞收缩力来改善收缩功能。还有研究发现,心脏特异性IGF-1受体转基因表达对DCM小鼠模型的心脏纤维化和舒张功能障碍具有保护作用^[29]。这些研究结果将为未来使用IGF-1治疗DCM提供强有力的证据。

6 展望

IGF-1是人体中一种重要的化学物质,与100多种疾病有关^[30]。IGF-1和DCM之间存在关联,IGF-1通过不同的机制参与调节DCM引起的心肌细胞损伤及心肌肥大等多种病理生理过程。目前还存在的问题是大量的研究主要通过动物实验及其调控机制的探索来进行,临床报道较少,标本量的限制只能反映局部情况,未来还需要大量的临床实验来进一步验证IGF-1在DCM中的诊断价值。加

快研究IGF-1在疾病治疗中的应用将是未来亟待解决的问题。我们相信,随着生物信息技术的不断发展,IGF-1在检测方法上的不断改进,可以为IGF-1的检测节约大量的人力和财力,这将大大增加其应用于临床的可能性,从而降低DCM患者的发病率和死亡率。

参考文献

- [1] Zhang J, Cheng Y, Gu J, et al. Fenofibrate increases cardiac autophagy via FGF21/SIRT1 and prevents fibrosis and inflammation in the hearts of Type 1 diabetic mice[J]. *Clinical Science*, 2016, 130(8): 625-641.
- [2] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018, 138: 271-281.
- [3] Acar E, Ural D, Bildirici U, et al. Diabetic cardiomyopathy[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011, 11(8): 732-737.
- [4] Guo R, Liu W, Liu B, et al. SIRT1 suppresses cardiomyocyte apoptosis in diabetic cardiomyopathy: An insight into endoplasmic reticulum stress response mechanism[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 191: 36-45.
- [5] Duan J, Zhang HY, Adkins SD, et al. Impaired cardiac function and IGF-I response in myocytes from calmodulin-diabetic mice: role of Akt and RhoA[J]. *American Journal of Physiology*, 2003, 284(2): E366-376.
- [6] Ren J, Bode AM. Altered cardiac excitation-contraction coupling in ventricular myocytes from spontaneously diabetic BB rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279(1): H238-244.
- [7] Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(4): 660-671.
- [8] Janssen JAMJL, Lamberts SWJ. The role of IGF-I in the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: is prevention possible?[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2002, 146(4): 467-477.
- [9] De Meyts P, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2002, 1(10): 769-783.
- [10] Troncoso R, Ibarra C, Vicencio JM, et al. New insights into IGF-1 signaling in the heart[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(3): 128-137.
- [11] Ungvari Z, Csiszar A. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging: recent advances[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(6): 599-610.

- (收稿日期:2023-09-08)
(综述栏目编辑:张玉亭)

[illegible]