

胰岛素样生长因子2在代谢和内分泌疾病中的作用

梁巨隆 林细华 李红

现代社会人们的饮食、营养结构和生活方式发生了巨大变化,肥胖、高血脂/动脉粥样硬化、糖尿病等代谢疾病发病率日益增加,严重危害人类健康。胰岛素样生长因子2(insulin-like growth factor 2, IGF2)是一类多功能细胞增殖调控因子,调节细胞的生长、分化和代谢。近年来研究发现IGF2可能与代谢疾病相关,但其作用不完全清楚。本文在综述IGF2生物学功能、活性影响因素的基础上,旨在探讨IGF2与代谢和内分泌疾病的关系,为预防和治疗该类疾病提供新的思路 and 对策。

1 IGF2的生物学功能

胰岛素样生长因子系统由可溶性配体[胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF1)和IGF2]、细胞表面跨膜受体[胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor receptor 1, IGF1R)和胰岛素样生长因子2受体(insulin-like growth factor receptor 2, IGF2R)]以及6个可溶性结合蛋白[胰岛素样生长因子结合蛋白1-6(insulin-like growth factor-binding protein 1-6, IGFBP1-6)]组成^[1]。目前发现的胰岛素样生长因子有IGF1和IGF2,两者约有70%的同源性。IGF1的文献报道较多,功能研究明确,可促进细胞的生长、分化和代谢活动,而IGF2的作用尚不清楚,文献报道提示IGF2可能促进组织生长,降低血糖,对胎儿的生长发育起重要作用^[2],近年来的研究还发现IGF2可能与代谢疾病相关。

IGF2可以与IGF1R、IGF2R和胰岛素受体A/B(insulin receptor A/B, IR-A/B)结合。其中IGF1R和IR-A/B是酪氨酸激酶受体,IGF2激活IGF1R促进

机体生长,调节细胞的增殖、分化和代谢,激活IR-A促进有丝分裂,激活IR-B促进代谢^[3]。而IGF2R缺乏酪氨酸激酶活性,它参与循环中游离IGF2的清除^[4],但是该过程的具体分子机制未被充分阐释。

2 影响IGF2生物学活性的因素

影响IGF2生物学活性的因素众多,除与受体的亲和力有关外,其活性还受表观遗传、IGFBPs的调节。

2.1 IGF2的表达受表观遗传调控 IGF2基因表达受一种称为“印记”的表观遗传机制调控,印记缺失IGF2将会过表达。IGF2基因与其下游90 kb附近的H19基因形成印记基因复合物IGF2/H19, H19转录生成的非编码RNA可作为IGF2的反式作用因子^[5]。研究显示缺乏H19的小鼠表现出过度生长,而过表达H19的小鼠产后生长迟缓,伴有胚胎中IGF2表达减少^[6]。H19转录起始位点上游的印记控制区对H19和IGF2的印记状态都很重要,它对应的一个差异甲基化区域称为H19基因印记控制区(H19 differentially methylated domain, H19 DMD)^[5]。IGF2基因和H19基因的启动子竞争位于H19下游的同一增强子,父本H19 DMD被甲基化,增强子不能在该位置起作用(导致H19无活性),而与上游IGF2启动子作用,因此父本染色体表达IGF2而不表达H19;而母本H19 DMD未甲基化(允许H19表达),可与绝缘体蛋白结合,阻止增强子作用于IGF2基因,因此母本染色体表达H19而不表达IGF2。

2.2 IGF2活性受IGFBPs的调节 首先,IGFBPs稳定IGFs并保护其免于降解,延长IGFs半衰期并维持其循环水平稳定;其次,IGFBPs阻止IGFs与受体结合而抑制其活性。循环中IGF2主要与IGFBP3结合,剩余的IGF2大部分与IGFBP2结合,IGFBP1只结合很少部分的IGF2,但IGFBP1能够抑制游离IGF2的活性^[7]。此外,IGF2的表达水平与IGFBP2

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.004.017

基金项目:浙江省自然科学基金资助(LY20H070004)

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院内分泌科

通讯作者:李红, Email: srrshnfm@zju.edu.cn

的表达水平呈正相关^[8], IGFBP2 还确保 IGF2 与 IGF1R 的结合活性。

2.3 IGF2 最终与 IGF2R 结合而被清除失活 IGF2 与 IGF2R 具有高亲和力, 细胞表面 IGF2R 通过溶酶体降解参与循环中游离 IGF2 的清除^[4]。研究显示 IGF2R 基因突变使该蛋白质无法整合 IGF2, 导致胚胎、胎盘和细胞过度生长^[9], 其原因可能是 IGF2 降解减少导致 IGF2 生物利用度增加。

3 代谢疾病中 IGF2 的调节异常

随着研究的不断进展, 现已发现 IGF2 表达随代谢状态的变化而变化, 尤其在肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化和代谢性骨病中变化显著。

3.1 IGF2 基因表达异常导致发育障碍 印记控制区异常甲基化引起的 IGF2 表达异常会导致发育障碍。Beckwith-Wiedemann 综合征 (Beckwith-Wiedemann syndrome, BWS) 通常由于母本印记控制区甲基化增加导致 IGF2 双等位基因表达, 引起胎儿过度生长, 临床特征主要有巨大儿、大舌症、不对称发育、内脏肥大、腹壁缺损和胚胎肿瘤风险增加^[10]。相反, Silver-Russell 综合征 (Silver-Russell syndrome, SRS) 通常由于父本印记控制区甲基化缺失导致 IGF2 双等位基因表达缺失, 引起生长受限及发育迟缓, 表现为低出生体重及出生后身材矮小^[11]。这两种综合征代表了 IGF2 基因表达异常时胎儿发育障碍的两个极端, 表明 IGF2 在胎儿生长中的重要作用。

3.2 IGF2 与肥胖的关系 IGF2 在体重调节和肥胖发展中起重要作用。研究发现肥胖组血清总 IGF2 比非肥胖组高, 而且游离 IGF2 呈平行升高, 而体重减轻后血清总的 IGF2 降低, 并且与饮食类型无关^[12]。一项针对正常人群的前瞻性研究发现, 后来体重增加者 IGF2 基线水平较低, 后来体重维持正常或降低者 IGF2 基线水平较高。低浓度 IGF2 易发生肥胖, 这似乎与前面所述肥胖者 IGF2 表达升高相矛盾。其可能原因: ① IGF2 水平与体重是非线性的关系, 或存在阈值水平的 IGF2, 具有最大的增重风险; ② 循环中 IGFBP_s、胰岛素水平影响 IGF2 水平; ③ IGF2 与体重的关系, 不仅仅取决于 IGF2 的初始水平或终末水平, 更取决于 IGF2 的水平如何随体重的变化而变化。此外, IGF2 基因多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 也与肥胖相关, 研究发现 IGF2 +3580 SNP 中, 与 A 等位基因纯合子相比, G 等位基因纯合子血清 IGF2 和体重指数均升高, IGF2 基因多态性还与餐后静息能量消耗和脂肪诱导产热作用相关,

静息能量消耗减少可能是肥胖发生的机制。

3.3 IGF2 与糖尿病的关系 IGF2 与糖尿病关系密切, 其自分泌作用调节成人 β 细胞的数量和功能。研究发现试验性抗体介导的中和 IGF2 能造成胰岛细胞的死亡, 试验性过度表达 IGF2 能够对抗白介素 1 对胰岛 β 细胞的杀伤。但对转基因动物研究发现 IGF2 过度表达除了会导致胰岛增生和高胰岛素血症外, 还导致胰岛 β 细胞功能障碍和对损伤的敏感性增加, 从而引发糖尿病^[13]。因此, 可能存在一个适合胰岛 β 细胞的 IGF2 表达水平。在 1 型糖尿病中总 IGF2 浓度与正常对照组相同, 但游离 IGF2 明显降低^[7]。研究发现肥胖者 (不管是否患有 2 型糖尿病) 血清中 IGF2 和 IGF2R 的浓度比正常对照组高, 而有 2 型糖尿病的肥胖患者 IGF2 和 IGF2R 的浓度更高, 而体重减轻则降低^[14]。另有研究显示 IGF2 存在一种丧失功能的异位剪接体, 该 IGF2 剪接体失活对 2 型糖尿病具有保护作用, 它在脂肪中的表达与 2 型糖尿病的发生率和血清糖化血红蛋白的增加呈正相关^[15]。

3.4 IGF2 与动脉粥样硬化的关系 IGF2 在动脉粥样硬化的炎症反应、脂质沉积中起着重要作用。研究表明 IGF2 的过表达显著上调 THP-1 巨噬细胞中激活 B 细胞的核转录因子 (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)^[16], NF- κ B 可促进炎症反应。其次, IGF2 的过表达诱导肝脏异位脂质沉积^[17]。近期研究发现 IGF2 的过表达增加 THP-1 巨噬细胞中氧化型低密度脂蛋白诱导的 CD36 表达^[18], CD36 促进炎症反应、脂肪酸供应过剩和脂质蓄积, 该研究证明抑制 IGF2 的表达可以抑制 NF- κ B 介导的炎症反应和 CD36 介导的脂质蓄积。

3.5 IGF2 与代谢性骨病的关系 IGF2 及其衍生物 Preptin 与代谢性骨病相关。IGFs 浓度能高度预测股骨颈的骨密度, IGFs 的缺失可能导致脆性骨折, 而遭受股骨颈骨折的骨质疏松患者, 血清中的所有 IGFs 浓度比正常对照组低^[7]。尽管成骨细胞产生 IGF1 和 IGF2 的量因骨骼部位和局部条件而有所不同, 但总体上 IGF2 通常比 IGF1 表达更多, 当骨骼缺乏 IGF2 作用时可能会增加糖皮质激素诱发的骨质疏松症的骨折风险, 以上似乎预示 IGF2 对骨密度预测价值更高。IGF2 的衍生物 Preptin 促进成骨细胞的增殖和分化, 对骨骼具有合成代谢作用^[19]。一项男性研究中, 骨质疏松症患者的血清 Preptin 浓度低于正常骨量人群, Preptin 的浓度与骨密度呈正相关。此外, IGF2 还参与一种罕见的代谢疾病—肝炎相关性骨

硬化的发病机制,它在该病中促进骨量显著增加。

4 展望

要了解 IGF2 在代谢和内分泌疾病中变化的原因及结果,需要进一步研究 IGF2 的生理机制及作用,明确 IGF2 与代谢疾病的关系,以达到防治疾病的目的。首先,目前对 IGF2 的转录、翻译、转运、清除的整个过程以及与受体的动态结合等等仍未完全清楚,而 IGF2 及其相关衍生物(如 Preptin)似乎已显示出临床应用价值。第二,能否通过促进 IGFBPs 与 IGF2 的分离、减少 IGF2R 的清除来增加游离 IGF2 的水平,将 IGF2 的降糖效应用于临床治疗。第三,需要更全面更长远地研究 IGF2 表达水平对肥胖患者的影响与预后,并揭示其具体分子机制。第四,IGF2 基因、胰岛素基因、H19 基因均位于人染色体 11 p15,IGF2 可能涉及多种代谢疾病发病机制,但影响因素众多,因此需要进行代谢组学研究,以便在分析其他影响因素(如 H19 基因、IGFBPs、IGF2R 等)的背景下考虑 IGF2 的作用。

参考文献

- Oliva CR, Halloran B, Hjelmeland AB, et al. IGFBP6 controls the expansion of chemoresistant glioblastoma through paracrine IGF2/IGF-1R signaling[J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 61.
- 王庭槐. 生理学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 551.
- Singh P, Alex JM, Bast F, et al. Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) signaling systems: novel treatment strategies for cancer[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1): 805.
- Kasprzak A, Adamek A. Insulin-like growth factor 2 (IGF2) signaling in colorectal cancer—from basic research to potential clinical applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4915.
- Nordin M, Bergman D, Halje M, et al. Epigenetic regulation of the IGF2/H19 gene cluster[J]. *Cell Prolif*, 2014, 47(3): 189–199.
- Gabory A, Ripoche MA, Le DA, et al. H19 acts as a trans regulator of the imprinted gene network controlling growth in mice[J]. *Development*, 2009, 136(20): 3413–3421.
- Livingstone C, Borai A. Insulin-like growth factor- II: its role in metabolic and endocrine disease[J]. *Clin Endocrinol*, 2014, 80(6): 773–781.
- Mu Q, Wang L, Yu F, et al. Imp2 regulates GBM progression by activating IGF2/PI3K/Akt pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(4): 623–633.
- Hughes J, Surakhy M, Can S, et al. Maternal transmission of an IGF2r domain 11: IGF2 binding mutant allele (IGF2rI1565A) results in partial lethality, overgrowth and intestinal adenoma progression[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11388.
- Brioude F, Kalish JM, Mussa A, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: An international consensus statement[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(4): 229–249.
- Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of silver-russell syndrome: First international consensus statement[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(2): 105–124.
- Morcavallo A, Gaspari M, Pandini G, et al. Research resource: New and diverse substrates for the insulin receptor isoform α revealed by quantitative proteomics after stimulation with IGF-II or insulin[J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25(8): 1456–1468.
- Casellas A, Mallol C, Salavert A, et al. Insulin-like growth factor 2 overexpression induces β -cell dysfunction and increases Beta-cell susceptibility to damage[J]. *Biol Chem*, 2015, 290(27): 16772–16785.
- Jeyaratnaganathan N, Højlund K, Kroustrup JP, et al. Circulating levels of insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor in obesity and type 2 diabetes[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2010, 20(3): 185–191.
- Mercader JM, Liao RG, Bell AD, et al. A loss-of-function splice acceptor variant in IGF2 is protective for type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2017, 66(11): 2903–2914.
- Wang YC, Hu YW, Sha YH, et al. Ox-LDL upregulates IL-6 expression by enhancing NF- κ B in an IGF2-dependent manner in THP-1 macrophages[J]. *Inflammation*, 2015, 38(6): 2116–2123.
- Kessler SM, Laggai S, Van Woutherg E, et al. Transient hepatic overexpression of insulin-like growth factor 2 induces free cholesterol and lipid droplet formation[J]. *Front Physiol*, 2016, 7(328): 147.
- Qiao XR, Wang L, Liu M, et al. MiR-210-3p attenuates lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis by repressing IGF2[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(2): 321–329.
- Xiao C, Li W, Lu T, et al. Preptin promotes proliferation and osteogenesis of MC3T3-E1 cells by upregulating β -catenin expression[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(7): 854–862.

(收稿日期 2019-12-17)

(本文编辑 蔡华波)