

胰岛素样生长因子-1 与老年缺血性脑血管病及其脂代谢的相关性研究

邓微 王碧云 张梅丽 谭燕 杨宇

[摘要] 目的 探讨老年缺血性脑血管病(ICVD)患者血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和血清脂类水平的临床意义及相互关系。方法 检测130例ICVD患者血清 IGF-1 和总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和脂蛋白(a)[LP(a)]的水平,并与43名健康老年人比较。结果 脑动脉硬化、短暂性脑缺血发作(TIA)和脑梗死(CI)急性期患者血清 IGF-1 的含量均明显低于健康对照组($P < 0.05$)。TIA伴有梗死灶者血清 IGF-1 的含量较无梗死灶者更低($P < 0.05$)。脑血管病组总TC、TG、LDL-C和LP(a)水平均较健康老年组升高($P < 0.05$)。老年缺血性脑血管病组 IGF-1 水平与TC、TG、LDL-C、LP(a)水平呈负相关($P < 0.01$)。结论 血清 IGF-1 与老年ICVD的发生发展及其脂代谢紊乱密切相关,并在脑梗死的缺血再灌注过程中发挥作用。

[关键词] 老年;缺血性脑血管病;胰岛素样生长因子-1;脂代谢

Correlation between serum insulin like growth factor 1 and lipid metabolic disorder in aged patients with ischemic cerebrovascular diseases DENG Wei, WANG Bi-yun, ZHANG Mei-li, et al. Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524001, Guangdong, China

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of the serum level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and lipid as well as their correlation in aged patients with ischemic cerebrovascular diseases(ICVD). **Methods** Serum level of IGF-1, Lipoprotein(a) [LP(a)], total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were detected in 130 cases of aged ICVD, as well as in 43 cases of healthy aged control. **Results** IGF-1 level in aged ICVD group was remarkably lower than that in control ($P < 0.05$), and the levels of LP(a), TC, TG and LDL-C in aged ICVD group were significantly higher than that in control ($P < 0.05$). The serum IGF-1 level in TIA patients with infarction was lower than those without infarction ($P < 0.05$). In aged ICVD group, the serum IGF-1 level was negatively correlated with LP(a), TC, TG and LDL-C level ($P < 0.01$). **Conclusion** IGF-1 decreased in the patients of aged ICVD, which shows a close relationship about the disorder of lipid metabolism, and may play a certain role in the course of occurrence and development of aged ICVD.

[Key words] elderly; ischemic cerebrovascular diseases; insulin-like growth factor-1; lipid metabolism

中图分类号:R743 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)07-0526-03

[本文著录格式] 邓微,王碧云,张梅丽,等.胰岛素样生长因子-1与老年缺血性脑血管病及其脂代谢的相关性研究[J].中国康复理论与实践,2005,11(7):526-528.

随着社会的老龄化,缺血性脑血管病(ischemic cerebrovascular diseases, ICVD)的发病率、致残率和死亡率愈来愈高。现已明确,其发病与脂代谢的紊乱、动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)及斑块形成高度相关。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是一种由70个氨基酸组成的类胰岛素样的内分泌多肽激素,与机体组织细胞的分化、增殖和成熟有着密切的关系。在AS及脑梗死的发生发展中起重要的作用^[1-3]。最近实验研究发现,IGF-1也是一种重要的调节神经生长的生物活性物质,在脑缺血/再灌注等多种病理状态下,通过抑制神经细胞凋亡而起神经营养保护作用^[4]。本文观察老年ICVD患者血清IGF-1和脂质水平的变化及它们之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 老年ICVD患者130例为病例组,其

中急性脑梗死(cerebral infarction, CI)组42例,男27例,女15例;年龄60~83岁,平均(69.5±7.6)岁;短暂性脑缺血发作(TIA)组38例,男26例,女12例;年龄60~75岁,平均(68.2±6.7)岁;脑动脉硬化(AS)组50例,男31例,女19例;年龄60~80岁,平均(66.1±7.2)岁。所有病例诊断符合全国第四届脑血管病学术会议诊断标准^[5]。CI患者均在急性期(发病72h内)经CT或MRI扫描证实,TIA患者中26例行CT或MRI检查,其中14例发现梗死灶,12例未见异常;老年对照组43例,男32例,女11例,年龄60~75岁,平均(67.3±5.2)岁,均来源于本院门诊体检者,且经头颅CT或MRI证实无脑血管病。所有患者和对照者经检查除外内分泌疾病、肿瘤和感染等,无肝肾功能不全。两组患者在年龄、性别、既往史、个人史、家族史等方面均没有显著性差异。

1.2 IGF-1的检测 TIA患者在发病时,CI患者在急性期(发病3d内),取静脉血2ml,分离血清,放置-20℃冰箱待测。采用天津九鼎医学生物工程有限公司

作者单位:524001 广东湛江市,广东医学院附属医院。作者简介:邓微(1964),女,广东高州市人,副主任医师,主要研究方向:老年病。

司提供的试剂盒,采用平衡饱和竞争免疫分析法进行测定。

1.3 血清脂类的检测 清晨空腹抽静脉血 2 ml,分离血清,用全自动生化分析仪进行检测,试剂由上海明华体外诊断试剂有限公司生产。

1.4 统计学方法 资料由 SPSS 10.0 软件包处理,所有观察数据采用($\bar{x}\pm s$)表示,用方差分析和 *t* 检验比较组间差异,用直线回归法分析各指标间的相关性。

2 结果

表 1 各患者组和对照组血清 IGF 1 与脂质水平的比较

组别	n	IGF-1 (ng/ ml)	LP(a) (mg/ L)	TC(m mol/ L)	TG(m mol/ L)	LDL- C(m mol/ L)
对照组	43	47.63 ±24.66	223.25 ±53.24	4.66 ±1.34	1.39 ±0.58	3.28 ±0.62
AS 组	50	31.19 ±18.85 ^a	288.12 ±71.03 ^a	6.39 ±1.58 ^b	1.98 ±1.29 ^a	3.63 ±0.56 ^a
TIA 组	38	26.28 ±11.43 ^b	334.43 ±60.83 ^b	6.54 ±1.77 ^b	2.25 ±1.34 ^a	3.89 ±0.71 ^a
CI 急性期组	42	21.55 ±12.13 ^b	387.55 ±76.35 ^b	6.62 ±1.83 ^b	2.33 ±1.46 ^b	3.96 ±0.59 ^a

注:与对照组比较,a: $P<0.05$,b: $P<0.01$ 。

表 2 伴或不伴梗死灶的 TIA 患者 IGF 1 和血脂水平的比较

组别	n	IGF-1 (ng/ ml)	LP(a) (mg/ L)	TC(m mol/ L)	TG(m mol/ L)	LDL- C(m mol/ L)
伴梗死灶组	14	22.28 ±12.21 ^a	354.36 ±55.67 ^a	6.79 ±1.68 ^a	2.38 ±1.74	3.99 ±0.89
不伴梗死灶组	12	29.79 ±13.85	318.14 ±67.33	6.11 ±1.47	2.15 ±1.25	3.76 ±0.93

注:a:与不伴梗死灶组比较, $P<0.05$ 。

表 3 各组血清 IGF 1 水平与血脂指标的相关系数(*r*)

组别	LP(a)	TC	TG	LDL- C
对照组	-0.249	-0.136	-0.297	-0.214
AS 组	-0.452 ^a	-0.559 ^a	-0.466 ^a	-0.435 ^a
TIA 组	-0.618 ^a	-0.573 ^a	-0.623 ^a	-0.477 ^a
CI 急性期组	-0.644 ^a	-0.612 ^a	-0.637 ^a	-0.494 ^a

注:a: $P<0.01$ 。

3 讨论

现在已知,IGF-1 及其受体广泛存在于中枢神经系统及脑血管,IGF-1 有非选择性神经营养作用,在体外实验中对各发育期和成熟中枢神经系统神经元与神经胶质细胞均有营养保护作用,影响其生长、存活和分化,并能促进外周神经再生。脑缺血损伤发生后,IGF 系统被激活上调,在缺血部位,IGF-1 表达明显增加并与损伤程度呈正相关^[6]。Guan 等发现,成年大鼠脑缺血后给予外源性 IGF-1 可以减少神经元的坏死和脑梗死的发生率,缩小脑梗死灶体积,并具有明显的剂量依赖性^[7]。Gillespie 等在给予急性脑缺血的大鼠静脉注射 IGF-1 后,观察到脑血管阻力明显降低,提示在缺血早期应用 IGF-1 可在较短时间内降低脑血管阻力指数,改善脑组织低灌注,继而减轻缺血性脑损伤^[8]。Scheepens 等发现,大鼠脑缺血后,其循环中 IGF-1 水平下降,给予生长激素(hGH)后可恢复正常^[9]。国外的临床研究也发现,在缺血性卒中后,血浆 IGF-1 水平

病例组血清 IGF-1 水平均低于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$),LP(a)、TC、TG、LDL-C 水平高于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。见表 1。

进一步分析 TIA 组,有梗死灶的 TIA 患者,其血清 IGF-1 水平较无梗死灶者下降($P<0.05$),LP(a)、TC 水平增高($P<0.05$)。见表 2。

对照组 IGF-1 水平与脂质指标无明显相关关系($P>0.05$);病例组 IGF-1 水平与 LP(a)、TC、TG、LDL-C 均呈显著负相关($P<0.01$)。见表 3。

明显降低,推测在脑缺血发生后,IGF-1 由血循环通过血脑屏障进入脑组织,从而发挥上述作用^[10]。本研究结果与国外资料吻合。也有学者发现,严重缺血的区域 IGF-1 下调明显,神经元凋亡显著增加,认为此现象可能与脑组织严重缺血致神经元的 IGF-1 快速耗竭有关^[11]。

脂代谢紊乱是动脉粥样硬化及心脑血管缺血性疾病的高危因素,脑梗死尤其是 AS 性的血栓形成性脑梗死,具有与冠心病相同的 AS 病理改变,主要为与血脂紊乱密切相关的动脉内膜深层的脂肪变性和胆固醇的沉积,形成粥样硬化斑块及各种继发病变,从而使血管腔狭窄甚至闭塞。而 LP(a)也具有强烈的致 AS 和促血栓形成作用,其水平的高低可反映动脉狭窄程度,其可能机理是动脉壁存在的被氧化修饰的 LP(a)可促进人血管平滑肌细胞的增生^[12],且 LP(a)中的载 LP(a)具有与纤溶酶原相似的结构,通过干扰纤溶系统而促进血栓形成^[13]。本组结果也表明,脂质的紊乱参与了 AS 和脑梗死的发生和发展。

IGF-1 对脂代谢的调节影响 AS 发生发展进程及急性缺血性脑病的发生,而这种调节可能是其综合作用的结果。Okura 等发现,在 AS 过程中涉及的炎症细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞均可分泌 IGF-1 及其受体和部分 IGF 结合蛋白,IGF-1 几乎参与了 AS 的整个过程:它能够抑制血管平滑肌细胞凋亡,诱导其增殖和迁移,随着 AS 的进展,IGF-1 及其

受体在动脉内膜的表达明显降低,引发平滑肌细胞的凋亡,并最终导致粥样硬化斑块的破裂^[1]。有学者在研究血清 IGF-1 水平与老年人颈动脉粥样硬化程度的关系时发现,血清游离 IGF-1 水平与其动脉内膜的厚度呈负相关,说明血清游离 IGF-1 对老年人的 AS 的形成具有保护作用^[2]。动物实验证实,IGF-1 能明显降低血清胆固醇水平^[14]。给健康志愿者直接注射重组 IGF-1,血清 LP(a)、TC、TG 水平均明显下降^[15]。在老年 ICVD 的发生发展过程中,究竟是 IGF-1 下降导致其脂代谢紊乱,抑或由脂代谢紊乱引起 IGF-1 下降,或两者相互影响,尚需进一步深入研究。

我们还发现,伴有梗死灶的 TIA 患者血清 IGF-1 水平较无梗死灶组下降更为明显,LP(a)、TC 水平增高亦更加明显,而与 CI 急性期组接近,说明有梗死灶的 TIA 患者和 CI 急性期患者存在更加显著的脂质紊乱,血清 IGF-1 不仅与脂质的紊乱、AS 的发生发展及脑缺血缺氧有关,而且脑梗死的病理生理过程也可能是 IGF-1 作为一种重要的神经营养因子被利用、耗竭的过程。因病例数较少,有待大规模研究证实。

综上所述,血清 IGF-1 作为一种循环内分泌多肽与老年 ICVD 的发生发展及其脂代谢紊乱密切相关,作为一种重要的神经营养因子在脑梗死的缺血再灌注过程起着重要的保护作用。进一步明确 IGF-1 与老年 ICVD 及其脂代谢紊乱的关系,对于早期进行干预治疗,防止发生不可逆性脑缺血病变以及溶栓治疗的监测具有重要的临床意义。

[参考文献]

- [1] Okura Y, Brink M, Zahid AA, et al. Decreased expression of insulin-like growth factor-1 and apoptosis of vascular smooth muscle cells in human atherosclerotic plaque[J]. J Mol Cell Cardiol, 2001, 33(10): 1777 - 1789.
- [2] Van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men[J]. Am J Epidemiol, 2003, 157(1): 25 - 31.
- [3] Wang JM, Hayashi T, Zhang WR, et al. Reduction of ischemic brain injury by topical application of insulin-like growth factor-1 after transient middle cerebral artery occlusion in rat[J]. Brain Res, 2000, 859(2): 381 - 385.

- [4] Guan J, Williams CE, Skinner SJ, et al. The effects of insulin-like growth factor (IGF-1, IGF-2) and des-IGF-1 on neuronal loss after hypoxic-ischemic brain injury in adult rats: evidence for a role for IGF binding proteins[J]. Endocrinology, 1996, 137(3): 893 - 898.
- [5] 中华医学会神经科分会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379 - 381.
- [6] Tagami M, Yamagata K, Ikeda K, et al. Genetic vulnerability of cortical neurons isolated from stroke-prone spontaneously hypertensive rats in hypoxia and oxygen reperfusion[J]. Hypertens Res, 1999, 22(1): 23 - 29.
- [7] Guan J, Waldvogel HJ, Faull RL, et al. The effects of the N-terminal tripeptide of insulin-like growth factor-1, glycine-proline-glutamate in different regions following hypoxic-ischemic brain injury in adult rats[J]. Neurosci, 1999, 89(3): 649 - 659.
- [8] Gillespie CM, Merkel AL, Martin AA. Effects of insulin-like growth factor-1 and LR3IGF-1 on regional blood flow in normal rats[J]. J Endocrinol, 1997, 155(2): 351 - 358.
- [9] Scheepens A, Sirimanne E, Beilharz E, et al. Alterations in the neural growth hormone axis following hypoxic-ischemic brain injury[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1999, 68(1-2): 88 - 100.
- [10] Chwab S, Spranger M, Krempien S, et al. Plasma insulin-like growth factor-1 and IGF binding protein 3 levels in patients with acute cerebral ischemic injury[J]. Stroke, 1997, 28(9): 1744 - 1748.
- [11] Clawson TF, Vannucci SJ, Wang GM, et al. Hypoxia-ischemia-induced apoptotic cell death correlates with IGF-1 mRNA decrease in neonatal rat brain[J]. Biol Signals Recept, 1999, 8(4-5): 281 - 293.
- [12] Harpel PC, Hermann A, Zhang X, et al. Lipoprotein(a), plasmin modulation, and atherogenesis[J]. Thromb Haemost, 1995, 74(1): 382 - 386.
- [13] Martin-Paredero V, Vadillo J, Diaz J, et al. Fibrinogen and fibrinolysis in blood and in the arterial wall: its role in advanced atherosclerotic disease[J]. Cardiovasc Surg, 1998, 6(5): 457 - 462.
- [14] Pascual M, Larrade J, Martinez JA. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) affects plasma lipid profile and inhibits the lipolytic action of growth hormone (GH) in isolated adipocytes[J]. Life Sci, 1995, 57(12): 1213 - 1218.
- [15] Oscarsson J, Lundstam U, Gustafsson B, et al. Recombinant human insulin-like growth factor-1 decreases serum lipoprotein(a) concentrations in normal adult men[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1995, 42(6): 673 - 676.

(收稿日期: 2005-04-28)