分类号：　　密　　级：
学　号：2012409144　　单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文

2型糖尿病并发急性脑梗死患者血清IGF-1水平与神经功能缺损及临床预后相关性研究

学位申请人　赵智晗
指导教师　王宏

申请学位类别　临床医学硕士
专业名称　临床医学
研究领域　康复医学与理疗学
所在学院　医学院

中国·新疆·石河子

2015年6月

分类号:　　密　　级:

学　号：2012409144　　单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文

2型糖尿病并发急性脑梗死患者血清IGF-1水平与神经功能缺损及临床预后相关性研究

学 位 申 请 人	赵智晗
指 导 教 师	王 宏
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	康复医学与理疗学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2015 年 6 月

Association of serum IGF-1 level with neurologic impairment and clinical prognosis in type 2 diabetes mellitus patients complicated With acute cerebral infarction

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Zhao Zhihan

(Rehabilitation Medicine & Physical Therapy)

Dissertation Supervisor:Prof.Wang Hong

June , 2015

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：赵智晗　　时间：2015 年 6 月 9 日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：赵智晗　　时间：2015 年 6 月 9 日

导师签名：　　时间：2015 年 6 月 9 日

中文摘要

目的 探讨2型糖尿病并发急性脑梗死患者IGF-1水平与神经功能缺损及临床预后的相关性。为IGF-1能否成为2型糖尿病并发脑梗死患者预后判断的生物学标志物提供一定的依据。

方法 收集石河子大学第一附属医院神经内科收住的2型糖尿病并发急性脑梗死患者32例为观察组，急性脑梗死患者33例、单纯2型糖尿病患者33例及同期正常体检患者30例3组作为对照组。应用酶联免疫吸附(*enzyme linked immunosorbent assay*，*ELISA*)法测定所有入组的血清IGF-1，比较四组间3d、14d血清IGF-1水平的差异，并分别于3d、14d对所有脑梗死患者行NIHSS评分，90d时行MRS评分；应用相关性分析，研究血清IGF-1与神经功能量表评分之间的关系。

结果 (1)脑梗死+糖尿病组3d、14d时血清IGF-1水平[(88.08±24.22)、(114.43±24.54)ug/L] 低于脑梗死组[(99.73±20.25)、(125.89±20.35) ug/L] 、糖尿病组[(106.45±19.29)、(127.14±19.11)ug/L]和正常对照组[(152.50±28.56)、(152.56±26.40)ug/L] ($p<0.01$)；脑梗死组与糖尿病组IGF-1水平低于正常对照组($p<0.05$)；脑梗死组与糖尿病组比较差异无统计学意义($p>0.05$)； (2)脑梗死+糖尿病组3d、14d时NIHSS评分(7.44±2.34、4.34±1.86)均高于脑梗死组(5.48±1.87、2.61±1.87)($p<0.05$)；(3) 3、14d时NIHSS评分与糖尿病+脑梗死组(r=-0.934; r=-0.821,$p<0.01$)和脑梗死组((r=-0.807; r=-0.653,$p<0.01$)IGF-1水平呈明显负相关；90d时MRS评分与3d、14d时脑梗死+糖尿病组(r=-0.309; r=-0.306,$p<0.05$)和脑梗死组(r=-0.308; r=-0.369,$p<0.05$)IGF-1水平呈明显负相关。

结论 2型糖尿病并发急性脑梗死患者血清IGF-1水平可用于判断病情轻重及临床预后。

关键词 脑梗死；2型糖尿病；胰岛素样生长因子-1

Abstract

Objective The experiment investigate the relationship of IGF-1 with neurologic impairment and clinical prognosis in type 2 diabetes mellitus patients complicated with acute cerebral infarction.

Methods The patients from department of Neurology of the First Affiliated Hospital of Xin Jiang Shi he zi University Medical College were divided into 32 cases T2DM patients complicated with ACI as observed group, and 33 ACI patients without T2DM, 33 T2DM patients, and 30 healthy volunteers as control groups. Levels of serum IGF-1 were measured by Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA),to compare the difference of IGF-1 on the 3^{rd} and 14^{th} days among these four groups, and All the ACI patients were assessed neurologic impairment degree by the National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) score, and evaluated the prognosis by Modified Rankin Scale(MRS) on the 90^{th} day. By correlation analysis, to research the relationship between IGF-1 and NIHSS and MRS score.

Results (1)The IGF-1 levels on the 3^{rd} and 14^{th} days were lowest in ACI+T2DM group((88.08±24.22), (114.43±24.54)ug/L), followed by ACI group and T2DM group ((99.73±20.25), (125.89±20.35)ug/L; (106.45±19.29), (127.14±19.11)ug/L), and healthy control group ((152.50±28.56), (152.56±26.40)ug/L) in turns (p<0.01). The IGF-1 levels of both of ACI group and T2DM were lower than healthy control group (p<0.05); There were no significant differences between ACI group and T2DM group (p>0.05). (2)The NIHSS scores on the 3^{rd} and 14^{th} days were significantly higher in ACI+T2DM group (7.44±2.34, 4.34±1.86) than those in ACI group (5.48±1.87, 2.61±1.87) (p<0.05). (3)NIHSS scores on the 3^{rd} and 14^{th} days were significantly negatively correlated with IGF-1 levels in ACI+T2DM group (r=-0.934, $p<0.01$; r=-0.821, $p<0.01$) and ACI group (r=-0.807, $p<0.01$; r=-0.653, $p<0.01$). The MRS scores were negatively correlated with IGF-1 levels on the 3^{rd} and 14^{th} days in ACI+T2DM group (r=-0.309, $p<0.05$; r=-0.306, $p<0.05$) and ACI group (r=-0.308, $p<0.05$; r=-0.369, $p<0.05$).

Conclusion The serum IGF-1 level in ACI patients complicated with T2DM can be used to evaluate the severity of disease and predict the prognosis.

Key Words Acute cerebral infarction; type 2 diabetes mellitus; insulin-like growth factor-1

目录

中文摘要 I
Abstract II
英文缩略词 ..... 错误！未定义书签。
第一章 前言 ..... 错误！未定义书签。
1. 糖尿病继发急性脑梗死研究进展 ..... 错误！未定义书签。
2.胰岛素样生长因子-1 的研究近况 ..... 错误！未定义书签。
2.1 IGF-1 的生物学作用及研究进展 ..... 错误！未定义书签。
2.2 本研究的基本思路 ..... 错误！未定义书签。
第二章 材料与方法 ..... 错误！未定义书签。
1.研究对象 ..... 错误！未定义书签。
1.1 分组情况 4
1.2 纳入标准 4
1.3 排除标准 4
2.研究方法 ..... 错误！未定义书签。
2.1 一般资料的收集 4
2.2 标本的采集 5
2.3 实验仪器及试剂 5
2.4 胰岛素样生长因子-1 的检测 ..... 错误！未定义书签。
2.5 统计学方法 ..... 错误！未定义书签。
第三章 结果 8
1. 四组间一般资料及生化指标比较 8
2. 脑梗死+糖尿病组及脑梗死组 NHISS、MRS 评分比较 9
3. 实验指标的相关性分析 ..... 错误！未定义书签。
第四章 讨论 11
1. IGF-1 与 2 型糖尿病 ..... 错误！未定义书签。
2. IGF-1 与脑梗死的关系 ..... 错误！未定义书签。
3. IGF-1 与 2 型糖尿病并发脑梗死患者的相关研究 ..... 错误！未定义书签。
第五章 结论 16
参考文献 17
文献综述 22
致谢 30
作 者 简 介 31
导师评阅表 32

英文缩略词

ABBREVIATIONS

缩略词	英文全称	中文全称
IGF-1	insulin-like growth factor-1	胰岛素样生长因子-1
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	美国国立卫生研究院卒中量表
MRS	Modified Rankin Scale	改良 Rankin 量表
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酶联免疫吸附
ACI	acute cerebral infarction	急性缺血性脑卒中
T2DM	type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
BMI	Body mass index	体重质量指数
SBP	Systolic blood pressure	收缩压
DBP	Diastolic blood pressure	舒张压
TC	total cholesterol	总胆固醇
LDL	low density lipoprotein	低密度脂蛋白
HbAlc	glycosylated hemoglobin	糖化血红蛋白
FPG	Fasting plasma glucose	空腹血糖

前　言

(Introduction)

1　糖尿病继发急性脑梗死研究进展

脑卒中具有高发病率及高复发率等特点，是目前致死以及成人致残的重大疾病之一，严重危害人类的健康。据世界卫生组织统计报告 2011 年脑卒中占所有死亡人数的 11%，为全球范围内导致死亡的第二大原因，同时也是成人中致残的首要原因。全球每年约有超过 600 万的人死于脑卒中，在低收入和中等收入国家占死亡人数的 90%，据估计在未来十年全球范围内脑卒中患者死亡人数将增长 12%，而低收入和中等收入国家的脑卒中死亡人数增长幅度将达到 20%[1]，之前也有研究表明，中低收入国家的脑卒中患者死亡率明显增高[2]。而目前中国是最大的中低收入国家之一，脑卒中患病人数及死亡人数最多，在消耗大量医疗资源的同时，也给患者本身及家庭带来很大痛苦。有报道显示[3]，在所有脑卒中患者中，缺血性脑卒中即脑梗死占 87%，脑出血仅占 10%，另外 3% 为特异的蛛网膜下腔出血。可见脑梗死已然成为当前影响人群健康的罪魁祸首之一。

脑梗死，是最严重的神经系统疾病之一，是脑循环发生障碍后所导致的局限性抑或弥漫性脑神经功能受损的急发性临床事件，可导致患者永久性功能丧失，影响他们的运动及认知功能，并且可导致患者的学习及记忆功能的障碍。尽管近几十年来在认识脑梗死临床特点及治疗脑梗死的临床技术方面有很大进步，但该疾病遗留的功能障碍仍显著降低患者的生活质量，约有三分之一的患者日常生活需要社会及他人帮助，给社会及家庭带来沉重负担[4]。

在众多病因之中，2 型糖尿病是包括脑卒中在内的心脑血管疾病的一个重要的独立危险因素[5]。2 型糖尿病病理生理过程由于胰岛素分泌缺陷或生物学作用障碍引起的以慢性血糖水平增高。随着社会经济水平的发展及人们生活水平的提高，2 型糖尿病发病人数在不断增多，其并发症给人类带来的巨大危害也不断引起人们的重视。在一项Meta 分析中[5]，2 型糖尿病患者是正常人群患急性脑梗死的 2.27 倍。另外，在国际卒中调查中[6]，22 个国家的病例对照研究结果显示，2 型糖尿病占脑梗死人群归因危险度的 5%。由于肥胖人口的增多等社会因素，2 型糖尿病患病率逐年上升[7,8]，导致 2 型糖尿病继发脑梗死的患病率进一步增高，已日益成为主要影响社会人群健康及医学领域亟需解决的重要问题之一。

对于脑梗死患者预后的干预，临床上使用的溶栓疗法在改善脑梗死神经功能缺损中起到重要的作用，然而，严格的时间窗、糖尿病血管损害等危险因素评估的限制及溶栓后血液再灌注过程可能会导致更严重的组织损伤等问题，使其不能被广泛应用[9]。因此，新的研究的思路对 2 型糖尿病并发脑梗死患者的恢复情况也表现的越发重要。各种研究结果显示[10]，脑梗死的预后是多种因素相互作用的结果，对于缺血性脑卒中后局部缺血

/再灌注脑损伤导致细胞死亡的机制，尽管几十年来已提出多种学说，例如兴奋性毒性、钙失调、氧化应激及炎性反应等，但其基本机制仍未完全掌握。近年来，生物标志物对卒中预后的判断作用不断引起人们的关注，通过快速测定生物标志物来预测疾病的发展、预后及致死等情况，对于推进个体化治疗及优化医疗资源的分配具有十分重要的意义。此外，其对于提示预后不良的患者进行早期干预及规范治疗也具有重大意义。

近几十年来研究显示，多种生长因子如胰岛素样生长因子-1 已经被报道对脑梗死患者的神经功能恢复具有积极作用[11,12]。Russo[13]等研究发现，IGF-1 在脑梗死患者中枢神经系统中发挥多种保护作用，从而防止神经损伤特异性进程，包括刺激增殖，促进神经祖细胞的分化，减少神经元及神经胶质细胞的凋亡，减低炎性反应过程以及控制减小兴奋性。因此通过测定糖尿病并发脑梗死患者血清IGF-1 水平，观察其与疾病严重程度及预后的相关性，对患者的早期干预及临床预后具有十分有利的作用。IGF-1 参与神经保护，并且参与一些神经系统疾病的生理病理过程，通过对其作用机制的深入研究，日后甚至可成为 2 型糖尿病并发脑梗死患者新的靶向治疗的方向。

2 胰岛素样生长因子-1（ IGF-1）的研究情况

2.1 IGF-1 的生物学作用及研究进展

胰岛素样生长因子-1（IGF-1）经历漫长的发现过程，首先是由Salmon[14]等在 1957 年研究生长激素（GH）的过程中首次发现GH不能直接的刺激软骨生长，而是通过体内某种中间物质通过血液循环从而刺激软骨生长，而这种生长因子在当时被命名为硫酸化因子（Sulfation factors）；到 20 时世纪 60 年代Froesh等通过研究发现胰岛素的抗血清控制作用只对于少部分的肌肉及部分脂肪细胞有效，故而他们将不被影响的胰岛素样活性因子定义为不被抑制的胰岛素样活性因子（NSILAs），并且发现这些因子能溶于酸化乙醇之中，随后在 1972 年Pieron等又从牛血清中分离提取出一种可以刺激细胞分裂的因子，并称其为增殖刺激活性因子。通过以上的研究的成功及结果总结，即获得的三种物质的胰岛素样活性及生长刺激作用均不被抑制，随着分子生物技术的发展，1978 年人们正式纯化及分离出该因子，并证实该因子与胰岛素有 50%的同源性，因此将其命名为胰岛素样生长因子-1（IGF-1）。

IGF-1 的基因编码在 12 号染色体的长臂，它是由 70 个氨基酸组成的单链多肽分子[15]，其由 6 个外显子编码形成，并包含 5 个内含子；其有 4 个结构域组成，分别为B（1 -29 aa）、C（30 -41 aa）、A（42 -62 aa）、D（63 -70 aa）。在体内，IGF-1 主要来源于肝脏，为生长激素刺激肝脏而产生的多肽激素,可分为自分泌和旁分泌等形式作用于多种组织。循环中大部分的IGF-1 与特异性结合蛋白相结合，然而研究发现[16]，游离的IGF-1 带负电荷，具有明显的生物活性，比总的IGF-1 有更大的生理意义。胰岛素样生长因子-1 的活性[15]是受特定的细胞膜受体的介导作用，该过程有多个受体及配体参与，包括

三个配体（IGF-1，IGF-2 和胰岛素），四个受体及六个高亲和力的结合蛋白及结合蛋白酶。IGF-1 是一种多能激素，其结构与胰岛素原有高度的相似性，在体内参与代谢过程，尤其是糖代谢。已证实IGF-1 对维持体内葡萄糖的平衡起到积极作用，其作用机制是降低血糖水平，并增加胰岛素的敏感性[17]。有报道指出，IGF-1 水平随年龄逐渐降低，这也会导致糖尿病患者随年龄增长其糖尿病微血管及神经系统并发症风险增大[18]。除外对糖代谢的调节，有报道指出[19-23]，IGF-1/IGF-1R信号传导轴可促进细胞增殖，是一种有效的生长促进因子，其促进增殖和生存的功能几乎存在于所有类型的细胞，同时其通过磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）或有丝分裂原激活的蛋白激酶（MAPK）信号传导途径抑制外周组织或细胞的凋亡。

IGF-1 在脑白质及灰质中可起到神经保护作用，它可以调节细胞增殖，抑制神经胶质细胞凋亡及坏死[24]。流行病学研究显示，血浆IGF-1 水平与脑梗死发病风险成反比关系[25,26]。类似的，Dong[4]等在一项中国卒中患者队列研究中发现，低IGF-1 水平与脑卒中发病风险具有显著相关性，是脑卒中发病的一项独立的危险因素。Selvamani[27]等发现低水平的IGF-1 与缺血性卒中患者的死亡率增加有关。并且Bondanelli[28]等也发现 IGF-1 水平能对缺血性卒中的预后起到预测作用。另一项研究表明[29]，脑梗死发生后，血清高IGF-1 水平与神经功能恢复及更好的功能预后有相关性。相同的观点也有文献报道指出[30]，脑卒中患者血中IGF-1 水平较健康个体降低，且脑卒中患者中血IGF-1 水平较低的患者梗死面积更大，故临床症状更为严重。Denti[26]等指出，脑卒中患者血清IGF-1 水平与死亡率呈负相关。在一项 255 例脑卒中患者的研究中[29]，高IGF-1 水平与 3 月后更好的功能恢复具有相关性。在动物实验模型中[31-34]，外源性IGF-1 已被证实具有神经保护作用，其可促进卒中后神经元的存活，髓鞘和血管的生成，以及神经损伤后胶质细胞的再生及祖细胞的增殖。同时，实验证明对脑卒中动物模型静脉注射或脑室内注射 IGF-1,可明显改善梗死面积[35]。

2.2 本研究的基本思路

目前国际上关于胰岛素样生长因子-1 与脑梗死及多种心脑血管疾病的发生均有相关报道，但它与糖尿病并发脑梗死患者的关系目前报道甚少，并且 IGF-1 与糖尿病并发脑梗死严重程度及预后的关系尚不清楚。本研究通过测定血清 IGF-1 浓度，并评估糖尿病并发脑梗死患者神经功能量表（发病早期采用 NIHSS 评分、3 月后采用 MRS 评分量表），了解血清 IGF-1 水平与糖尿病患者病情及预后的相关性，为糖尿病并发脑梗死患者的疾病诊断及早期治疗提供一定的依据。

材料与方法

(Materials&Methods)

1 研究对象

选择 2013 年 10 月至 2014 年 6 月新疆石河子大学医学院第一附属医院神经内科住院部收住院的符合纳入标准的患者及体检人群。

1.1 **分组情况：**

①急性脑梗死非糖尿病患者 33 例，平均年龄（63.24±9.48 岁），男 18 例，女 15 例，均符合脑梗死诊断标准，脑梗死灶由头颅 CT 或 MRI 证实，且首次发病小于 48 小时。

②2 型糖尿病患者 33 例，平均年龄（61.55±11.03 岁），男 17 例，女 16 例，入组患者均符合糖尿病诊断标准，且患者病程>6 个月，糖化血红蛋白>6.5%。

③2 型糖尿病并发急性脑梗死患者 32 例，男 17 例，女 15 例，平均年龄（63.07±10.32 岁），均符合上述脑梗死及糖尿病诊断标准，且在因急性脑梗死入院前有已有 2 型糖尿病病史。

④最后选择 30 例在同时期于该院正常体检者作为正常对照组，平均年龄（60.47±10.67 岁），男 16 例，女 14 例。

1.2 **纳入标准** ①所有入组急性脑梗死患者诊断均达到《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》[36]诊断指标。且入组的 2 型糖尿病并发脑梗死患者入院前有 2 型糖尿病病史。②2 型糖尿病患者均满足中国糖尿病防治指南[37]（2013 年版）标准。

1.3 **排除标准** 所有入组对象均排除：①脑出血、心源性脑栓塞；②严重肝肾疾病、心脏及血液系统疾病、发热、肿瘤及近期感染；③自身免疫性疾病及近期使用肾上腺皮质激素；④近 3 个月内手术及外伤史。

2 研究方法

2.1 一般资料的收集

(1) 患者病史资料的收集 患者入院后经常规登记，询问病史、既往病史、吸烟及饮酒情况，并进行查体。

相关定义判断标准：

① 高血压史：既往已明确诊断高血压病和首次发现血压高，在非干预条件下，不同的时间段共测三次血压，收缩压（Systolic blood pressure，SBP）≥140mmHg，和/或舒张压（Diastolic blood pressure，DBP）≥90mmHg。

② 吸烟史：吸烟指数≥200；饮酒史：饮酒指数≥20；其中吸烟（饮酒）指数=

吸烟（饮酒）年数×支（两）/天；

(2)基础资料的采集　患者入院后于安静平卧半小时后开始测量基本生命体征：体温、呼吸、脉搏及血压。

(3)数据测量方法

① 身高的测量：患者赤足、脱去衣帽，直立并两脚并拢直视前方，使顶杆平头后读数。以厘米为其单位并精确到 0.1cm。

② 体重的测定：把体重计放平稳后，等待体重计的指针回归零称重后再读取数值，精确记录到 0.1kg。

③ 计算体重指数[10]（BMI）=体重（kg）/身高^2（m^2）。

④ 血压测定：休息 10 分钟后在一个相对安静的状态下，取右臂每 5 分钟测 2 次血压，以 2 次血压的平均值作为最终血压值。

2.2 标本的采集

(1) 患者血标本的收集：所有符合标准患者于入院次日晨 7 时左右，空腹抽取肘静脉血 3ml，随即冷藏于 4℃冰箱中，并于 2 小时内以 2500r/min 的转速离心 10 分钟，分别选上层血清装入已编码的 EP 管中，随即放于-80℃冰箱中，待标本采集完成后统一用 ELISA 的方法测定血清 PTX3。所有收集保存的血液样本，避免多次取出进行冻融。

(2) 另采集患者空腹肘静脉血，半小时内送至本院检验科进行生化及血常规检测，用美国贝克曼库尔特公司所生产的 BECKMAN CX9 全自动生化仪器操作完成：TG、LDL、FPG、HbAlc 等的检测。

2.3 实验仪器及试剂

2.3.1 实验仪器

4℃冰箱	中国华威公司
-80℃冰箱	日本sony公司
37℃恒温水浴箱	江苏海门市麒麟医用仪器厂
酶标仪	芬兰Thermo公司
离心机	上海安亭科学仪器厂
漩涡混匀器	XW-80A上海青浦沪西仪器厂
水浴箱YX数显恒温水	山东潍成制造厂
聚丙烯样品管	上海生工
TIP头	上海生工
一次性吸管	上海生工
移液枪	德国Eppendorf
全自动生化分析仪	石河子大学医学院第一附属医院检验科

2.3.2 实验试剂

酶标板	三块（共 96 孔）	终止液	6ml×3
30×浓缩洗涤液	20ml×3	标准品（480ug/L）0.5ml/瓶	0.5ml×3
酶标试剂 6ml/瓶	3 瓶	标准品稀释液 1.5ml/瓶	1.5ml×3
样品稀释液 6ml/瓶	6ml×3	封板膜	2 张
显色剂 A 液 6ml/瓶	6ml×3	密封袋	1 个
显色剂 B 液 6ml/瓶	6ml×3	说明书	1 份

2.4 胰岛素样生长因子-1 的检测

2.4.1 实验原理

本实验采用双抗体夹心法测定患者血清标本中人胰岛素样生长因子-1（IGF-1）浓度。纯化的人胰岛素样生长因子-1 抗体观察因子用来包被微孔板，从而制成固相抗体，在包被好的单抗的微孔中按顺序加入 IGF-1，再让其与 HRP 标记好的的 IGF-1 抗体结合，组成抗体-抗原-酶标抗体复合物，然后经过彻底洗涤后，加入底物 TMB 显色。TMB 在 HRP 酶的催化作用下转变成蓝色，并在特定酸的作用下最终转化成的黄色。颜色的深浅和样品中 IGF-1 浓度呈正相关关系。然后用酶标仪在 450nm 波长作用下下测定吸光度（OD 值），再利用标准曲线，从而可计算出样品中人胰岛

素样生长因子-1（IGF-1）浓度。

2.4.2 实验步骤

(1)准备工作　将试剂盒以及血清标本提前从各冰箱内取出，放置于室温条件为20-25℃至少半小时，以确保试剂盒与室温平衡，并且使血清标本充分解冻。
(2) 配制标准品液　在使用前先要加入0.5ml蒸馏水混匀，配制成240ug/L的溶液。随即摆8个（已编号A-H）试管，在A管中加标本稀释液900ul+标准品溶液(即浓度为1mg/ml)100ul混匀；随后在吸出500ul，移至已加有标本稀释液500ul的B管；依次操作直至G管，随后混匀后吸出500ul弃去。空白对照管为H管。
(3)加样　预先分别设空白孔（不加酶标试剂及样品）、标准孔、待测样品孔，随后在酶标包被板上的标准孔内准确加样50ul，而待测样品孔内先要加样品稀释液40ul，而后再加入待测样品10ul（最终的样品稀释度为5倍）。注意样本尽量加入反应板孔的底部，且最好不碰及孔侧壁，可轻轻晃动，将其充分混匀。
(4)温育　用封板膜封板后置于37℃水浴箱内30分钟。
(5)洗涤液的配液　把浓缩洗涤液用蒸馏水（按说明书1:30）稀释后备用。
(6)洗涤　小心揭掉封板膜，将各孔内液体倒入污染容器内，甩干，然后各孔加满所需洗涤液，静置30秒钟后弃去洗涤液，如此重复5次后拍干。
(7)加酶　各孔内加入酶标试剂50ul，但空白孔除外，使其充分混匀。
(8)温育　操作同(4)。
(9)洗涤　操作同(6)。
(10)显色　各孔内先加入显色剂A 50ul，随后加入显色剂B 50ul，轻轻震荡使其混匀，37℃ 15分钟避光显色。
(11)终止　每孔加入终止液50ul使其终止反应，此时蓝色显色反应可随即转为黄色。
(12)测定　要以空白孔作为调零标准，450nm波长按各个孔次序分别测量吸光度（OD值）。测定应该在加入终止液后的15分钟以内完成。

2.4.3 结果计算

根据IGF-1实验说明书，以OD值为纵坐标，在坐标中将相应的浓度找到后，绘制标准曲线，根据样本OD的浓度的测定，找到对应于IGF-1含量的测量值。

2.5 统计学方法

应用SPSS17.0软件进行统计学分析，计数资料比较要采用 x^2检验。计量资料成正态分布者则以均数±标准差表示。多组比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD法。正态分布数据两变量相关采用Pearson相关分析，非正态分布数据两变量相关采用Spearman相关分析，以p<0.05为差异性指标。

结　果

(Results)

1 四组间一般资料以及生化指标比较

脑梗死+糖尿病组、脑梗死组、糖尿病组及正常体检组患者性别、年龄、体重指数等一般资料差异均无统计学意义（p>0.05），四组间匹配良好，具有可比性； 四组 IGF-1 浓度（3d、14d）、糖化血红蛋白、空腹血糖比较差异有统计学意义，见表 1。

表 1 四组间资料比较

指标	A 组（n=32）	B 组 (n=33)	C 组 (n=33)	D 组 (n=30)	χ^2/F	*P*
性别(男/女)	17/15	18/15	17/16	16/14	0.214	>0.05
年龄	63.07±10.32	63.24±9.48	61.55±11.03	60.47±10.67	0.639	>0.05
BMI	26.39±2.48	25.41±3.69	25.03±3.16	24.52±2.18	1.324	>0.05
SBP(mmHg)	147.31±17.34	151.11±18.27	146.96±16.22	145.34±19.37	0.62	>0.05
DBP(mmHg)	87.73±12.5	89.92±9.81	86.34±11.36	91.23±12.21	0.89	>0.05
TG(mmol/L)	1.86±0.32	1.67±0.54	1.71±0.93	1.49±0.52	2.31	>0.05
LDL(mmol/L)	2.65±0.78	2.63±0.91	2.53±0.77	2.50±0.83	0.17	>0.05
FPG(mmol/L)	7.79±2.18*	5.00±1.87$^{\#}$	7.29±2.21*	4.85±1.22$^{\#}$	18.83	<0.05
HbAlc(%)	7.50±1.62$^{\Delta}$	5.90±1.42$^{\#}$	7.25±1.50$^{\Delta}$	5.64±1.21$^{\#}$	29.72	<0.05
(IGF-1)/(μg/L)						
3 d	88.08±24.22*	99.73±20.25*$^{\#}$	106.45±19.29$^{\Delta\#}$	152.50±28.56	8.671	<0.01
14 d	114.43±24.54*	125.89±20.35$^{\Delta\#}$	127.14±19.11$^{\Delta\#}$	152.56±26.40	9.226	<0.01

*,Δ与 D 组比较 p<0.01,p<0.05; #与 A 组比较 p<0.05

(BMI:体重指数、SBP:收缩压、DBP:舒张压、TG:总胆固醇、LDL:低密度脂蛋白、FPG:空腹血糖、HbAlc:糖化血红蛋白)

四组间性别、年龄、体重指数（BMI）、收缩压（SBP）、舒张压（DBP）等一般资料比较差异无统计学意义（*p*>0.05），具有可比性。

四组间总胆固醇（TG）、低密度脂蛋白（LDL）等指标比较差异无统计学意义（*p*>0.05）。

空腹血糖（FPG）：脑梗死+糖尿病组空腹血糖高于脑梗死组及正常体检组，差异有统计学意义（*p*<0.05）；脑梗死+糖尿病组与单纯糖尿病组之间比较差异无统计学意义（*p*>0.05）。

糖化血红蛋白（HbAlc）：脑梗死+糖尿病组空腹血糖高于脑梗死组及正常体检组，差异有统计学意义（*p*<0.05）；脑梗死+糖尿病组与单纯糖尿病组之间比较差异无统计学意义（*p*>0.05）。

四组间 3d 时 IGF-1 水平比较：脑梗死+糖尿病组低于脑梗死组、糖尿病组及正常体检组，差异有统计学意义（*p*<0.01）；脑梗死组与糖尿病组之间差异无明显统计学意义（*p*>0.05）；且脑梗死组及糖尿病组均低于正常体检组，差异有统计学意义（*p*<0.05）。

14d 时 IGF-1 水平比较：脑梗死+糖尿病组低于脑梗死组、糖尿病组及正常体检组，差异有统计学意义（p<0.01）；脑梗死组与糖尿病组之间差异无明显统计学意义（p>0.05）；且脑梗死组及糖尿病组均低于正常体检组，差异有统计学意义（p<0.05）。

2 脑梗死+糖尿病组及脑梗死组 NIHSS、MRS 评分比较

单纯 2 型糖尿病对照及正常对照组均无神经功能缺损表现，脑梗死+糖尿病组 3d 及 14d 时 NIHSS 评分均高于脑梗死非组，差异有统计学意义（p<0.05），见表 2。

表 2 脑梗死患者 NIHSS 评分、MRS 评分比较

组别	例数	NIHSS	
		3d	14d
脑梗死+糖尿病组	32	7.44±2.34	4.34±1.86
脑梗死组	33	5.48±1.87	2.61±1.87
t 值		2.391	2.027
p 值		<0.05	<0.05

3d 时 NIHSS 评分：脑梗死+糖尿病（7.44±2.34）组明显高于脑梗死组（5.48±1.87），差异有统计学意义（p<0.05）。

14d 时 NIHSS 评分：脑梗死+糖尿病（4.34±1.86）组明显高于脑梗死组（2.61±1.87），差异有统计学意义（p<0.05）。

3 实验指标的相关性分析

IGF-1 水平与 4 组血糖、糖化血红蛋白均有相关性（r=-0.367,r=-0.312，r=-0.401，r=-0.168；r=-0.412，r=-0.327，r=-0.441，r=-0.203；p <0.05）；脑梗死组 3、14 d NIHSS 评分及 90 d MRS 评分与与 3、14 d 时 IGF-1 有相关性，与血糖、糖化血红蛋白无明显相关性。见表 3。

表 3 脑梗死患者 3d、14d 时 IGF-1 水平与神经功能量表评分相关性

组别	NIHSS		MRS	
	3d	14d	3d	14d
脑梗死+糖尿病组				
r 值	-0.934	-0.821	-0.309	-0.306
p 值	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
脑梗死组				
r 值	-0.807	-0.653	-0.308	-0.369
p 值	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05

NIHSS 评分与脑梗死+糖尿病组患者 3d、14d 时 IGF-1 浓度具有显著相关性（r=-0.934，r=-0.821；p<0.01）。

NIHSS 评分与单纯脑梗死组患者 3d、14d 时 IGF-1 浓度具有显著相关性 （r=-0.807，r=-0.653；p<0.01）。

MRS 评分与脑梗死+糖尿病组患者 3d、14d 时 IGF-1 浓度具有显著相关性（r=-0.309，r=-0.306；p<0.05）。

MRS 评分与单纯脑梗死组患者 3d、14d 时 IGF-1 浓度具有显著相关性（r=-0.308，r=-0.369；p<0.05）。

讨 论

(Discussion)

脑梗死及 2 型糖尿病的高发病率给中国社会的医疗资源配制带来巨大压力。糖尿病目前也已成为中国所面临的重要的公共卫生问题。在 2009 年，经年龄标准化后中国人群的糖尿病患病率及糖尿病前期的患病率分别为 9.7%和 15.5%，即分别占有中国成年人群的 9240 万和 1.482 亿[38]。近年来随着经济全球化，人们生活及工作方式的改变，例如食物的西方化及久坐的生活方式，极大地促进了肥胖和 2 型糖尿病的患病率。目前世界上 2 型糖尿病的患病人数已接近 240 亿，并且如果不采取积极有效的预防措施，预计 2 型糖尿病的患病人数在未来几年将持续增加。

脑卒中是一种严重的神经系统疾病，在全球范围内是造成死亡及残疾的主要原因。脑卒中的病因复杂，是环境及遗传因素等多项危险因素共同作的结果。越来越多的证据表明[39,40]，糖尿病是脑梗死发病的重要原因之一，可大大增加脑卒中风险，尤其是对缺血性脑卒中即脑梗死发病风险的影响远远大于脑出血。糖尿病在脑梗死的发病机制及发病过程中有着十分显著的作用。有研究指出，糖代谢异常及血管内血流动力学改变有可能在糖尿病患者并发急性脑梗死的致病进程中发挥重要作用[41]。动物试验中，对脑梗死大鼠模型 2 小时后进行缺血再灌注，脑梗死发病前已有糖尿病的大鼠模型在 4 小时后再灌注损伤较不伴有糖尿病大鼠显著加剧[42]。同时，临床和实验结果已经表明[41,43,44]，糖尿病也增加脑梗死患者的复发率及的长期死亡率，主要表现在糖尿病患者的脑梗死死亡风险的显著增加。除此之外，糖尿病还可加重脑梗死后神经功能的损害及整体预后情况，即糖尿病的脑血管后遗症严重程度明显增大[45]。且目前研究证实糖尿病是脑梗死的独立危险因素，与非糖尿病患者相比，糖尿病患者具有至少两次以上的脑梗死发病风险，且 20%的糖尿病患者死于脑梗死，这些也是糖尿病大血管病变死亡的重要原因之一，糖尿病的病程也与缺血性脑卒中的发病风险成正比，糖尿病的病程每增加一年，脑梗死的发病风险增加 3%[46]。在社会经济水平提高，糖尿病高发，其并发脑梗死发病率进一步增高的今天，2 型糖尿病并发脑梗死的预防、治疗、和后期康复已成为临床医学的又一项严峻的挑战。

1 IGF-1 与 2 型糖尿病

1.1 IGF-1 的来源及生物学特性

IGF-1 基因序列编码在 12 号染色体上，是由 70 个氨基酸构成的单链多肽，和胰岛素原有 50%的序列相同，与糖尿病的发生发展关系密切，可通过自身的受体和通过增加胰岛素的敏感性发挥调节血糖的生物学效应。胰岛素样生长因子-1 与胰岛素具有比例较高的结构同源性。它们结构的相似性是由于IGF-1、IGF-2 及胰岛素原是在 60 亿年前是由同一个前体分子分化而来。该前体分子可以为原始有机生物的细胞提供一种化学信

号，以建立足够的营养支持，不仅满足基础代谢的需要，也满足蛋白质的合成和细胞增殖的需要。后来随着脊椎动物的出现，这个生理过程也随之演变的更为复杂，开始可以在脂肪细胞里储存能量以及脑垂体的分化以分泌出生长激素。当时胰岛素、IGF-1、生长激素之间功能相互联系，以调节饥饿与饱食之间营养的生物利用度，并且为生长调节提供充足的信号与能量支持。而虽然胰岛素、IGF-1 、IGF-2 来自于同一个前体分子，分子结构仍具有显著的同源性，但是也有了明显的演化差异性。IGF-1 与胰岛素的差异体现在与特异受体结合的结构域的差别，表现在不同氨基酸与特定的结合蛋白具有高度的亲和性[47]。同样，胰岛素样生长因子-1 具有及提供了特异性胰岛素样生长因子-1 结合蛋白氨基酸序列和特异性结合位点，即N末端的 3,4,15,16。这些结构上的差异及相似点也为IGF-1 的调控及其对胰岛素生物利用度的调节作用提供了重要依据[48]，从而间接的影响生物代谢。

1.2 IGF-1 对血糖调节的研究

IGF-1 与胰岛素具有同源性，因此保留了一些调节血糖的生理功能，可辅助胰岛素刺激葡萄糖摄取的能力。有临床试验表明[49]，2 型糖尿病患者每天两次给予 80 mcg/kg 的IGF-1，连续六周，可检测到胰岛素敏感性增强 3.4 倍。同样的，另有试验证明，每天给予 160 mcg/kg胰岛素样生长因子-1，7 天之后可检测出肝及外周胰岛素敏感性明显改善[50]。212 位受试者每天给予 10-80 mcg/kg计量的胰岛素样生长因子-1, 12 周后可得出有明显的计量依赖性，对于糖化血红蛋白及平均每日血糖的降低幅度[51]。这些结果显示，IGF-1 可提高 2 型糖尿病的胰岛素敏感性，降低血糖水平，从而起到改善 2 型糖尿病患者的临床症状的作用。已证实IGF-1 对维持体内葡萄糖的平衡起到积极作用，因为它可以降低血糖水平，并增加胰岛素的敏感性。有报道指出[46]，IGF-1 水平会随着年龄的增长而逐渐降低，同时这也会导致糖尿病患者随年龄增长，其糖尿病微血管病变及神经系统并发症的风险增大。

2 IGF-1 与脑梗死的关系

1.1 IGF-1 对脑梗死症状及预后的影响

近几十年来多项研究表明除了对血糖水平的调节作用外，IGF-1还是一种十分重要的神经保护因子。脑组织损伤时，IGF-1被激活并通过多种途径起到神经保护作用，包括诱导神经营养因子释放、抑制神经递质、增加血流量及抑制中枢神经元凋亡。有研究者通过缺血再灌注动物模型证实，脑缺血发生后，脑组织中IGF-1水平开始增高，在3d时含量达高峰，起到保护和修复受损的脑神经细胞的作用[52]。Kooijam等[53]研究显示脑梗死急性期后，颅内IGF-1含量增高，并能呈现一定的动态变化，并证实IGF-1水平与颅内损伤程度有相关性。Endres等[54]通过动物实验表明脑缺血再灌注后，血清IGF-1水平下降，并与脑卒中治愈率呈负相关，可能与脑缺血缺氧后脑组织对IGF-1的需求增加，IGF-1的组织分布由外周移向脑组织有关。

IGF-1与脑卒中的预后也可能具有相关性，有文献报道指出脑卒中人群中血IGF-1水平较健康人群明显降低[30]。并且在卒中人群中，IGF-1水平较低的患者脑梗死面积更大[26]。相反，脑卒中患者中IGF-1 水平较高的人群死亡率降低，且较高水平的IGF-1对卒中预后改善具有积极的影响。在一项255例脑梗死患者的研究中[29]，高IGF-1水平或IGF-1 / IGFBP-3比值增高与卒中3月时更好的功能预后相关，在老年人心脑血管健康体检中，得出低水平的IGF-1和IGFBP-3可增加非致命性的心脑血管事件的风险。另外，在对实验动物模型的研究中[55]，外源性的IGF-1可起到神经保护作用，并减少脑梗死的脑组织的损伤，而IGF-1对神经的保护作用主要体现在它可以促进脑卒中后神经元的存活，髓鞘和血管的生成以及脑卒中后的神经再生和祖细胞的增殖。治疗用IGF-1或者使用IGF结合蛋白（IGFBP）配体的抑制剂，使IGF-1从它们的结合蛋白上游离出来，从而增加胰岛素样生长因子-1的生物活性，在动物模型中可表现出改善梗死面积。

1.1 IGF-1 对脑梗死作用机制研究

对于IGF-1作用机制的研究，脑损伤后，IGF-1及其受体含量的上调被认为是一种保护反应。在蒙古沙鼠动物模型中[56]，颅内局部缺血12小时及24小时后，其颅内椎体及非椎体细胞可检查到IGF-1阳性细胞。四天之后，这些神经元细胞IGF-1消失，取而代之的是星形胶质细胞以及一些小胶质细胞。颞部成像技术也可证明该保护机制能延迟及减少细胞损伤。在头部挫伤模型中，外伤后72小时IGF-1 mRNA水平在损伤部位含量增加[57]，这也说明一个事实，即脑损伤过程中，IGF-1的保护机制可被调动起来，对神经细胞起到一定的保护作用。

IGF-1在脑组织修复中起到积极作用，促进新生血管的形成[58]，是颅内缺血性损伤的适应性反应，该过程通常是由缺氧诱导的HIF-1和VEGF的上调，从而促进血管内皮细胞的生长，虽然颅内梗死部位血供减少，但新的血管形成后血液的供养，可促进神经元的再生，改善梗死部位的神经缺损症状，神经血管内的神经元和星形胶质细胞也可分泌神经营养因子如IGF-1、VEGE和PDGF-B等来诱导血管的生成，这反过来又为神经的再生和分化提供有力前提。IGF-1对血管生成的促进作用是众所周知的，尽管其在损伤组织诱导血管生成的作用十分有限。在20年以前，就有实验证明[59]，胰岛素样生长因子受体存在于血管内皮细胞，并且IGF-1可增加血管内皮细胞的迁移及在胶原基质中血管管腔的形成。

最后，近年来虽有很多新的研究进展，但脑卒中的病因和发病机制复杂，是多种因素相互作用的结果，IGF-1则是其中一种重要的影响因子。一些流行病学研究报道指出，循环中IGF-1水平与缺血性脑卒中呈负相关，年龄增长、缺乏运动锻炼及受试者患有代谢综合征等因素可导致血IGF-1水平下降，即使校正这些混杂因素之后，低水平血清IGF-1仍与脑卒中风险的增加具有相关性[25]。体外实验证明，胰岛素样生长因子-1的神经保护作用主要在IGF-1注入颅内可对脑梗死提供快速有效保护的作用，并改善卒中的长期预后。IGF-1可防止神经元的兴奋性毒性和氧化应激，并且IGF-1可抑制谷氨酸、硝

酸氧化物和过氧化氢诱导的细胞凋亡，IGF-1也可保护少突胶质细胞免受细胞毒性的影响，从而起到神经保护作用，除此之外，它还能够促进新生血管的形成及神经突触的再生，影响神经元的兴奋性，并且影响神经递质的释放，以此来调节脑损伤后脑组织的重塑及修复[53]。

3 IGF-1 与 2 型糖尿病并发脑梗死患者的相关研究

但除外IGF-1 的血糖调节及神经保护作用，目前对 2 型糖尿病并发急性脑梗死IGF-1 水平测定及神经功能、长期预后调查的研究尚少。在我国，糖尿病患者的脑梗死发生风险高出非糖尿病患者 2-4 倍[[60]，2 型糖尿病易并发急性脑梗死，且脑梗死发生后，糖尿病高血糖是影响脑梗死进展及预后的独立危险因素[13]，因此 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者的预后更差，致残、致死率更高。因此，本实验重点观察 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者血清IGF-1 浓度及其对该类患者神经功能缺损及长期预后的影响。本研究结果显示，2 型糖尿病并发急性脑梗死患者 3d、14d时IGF-1 水平均明显低于其他三组，差异有统计学意义；神经功能量表评分脑梗死+糖尿病组大于脑梗死组，差异有统计学意义；脑梗死+糖尿病组及脑梗死组 3d、14d时NIHSS评分及 90d时MRS评分结果与 3d、14d时 IGF-1 浓度具有相关性，这与De Smedt等[29]的研究结果相符，缺血性脑卒中患者血清 IGF-1 水平与功能恢复之间有明显的相关性。本实验结果表明，IGF-1 水平对 2 型糖尿病并发脑梗死患者病情轻重及临床预后可能起到一定的预测作用；T2DM并发急性脑梗死较急性脑梗死非T2DM患者神经功能缺损较重、预后更差。

综上所述，IGF-1 作为一种神经保护因子，为评估 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者的预后判断提供了一定的参考价值。目前已有动物实验证实 IGF-1 对脑梗死有神经保护作用，但其在 T2DM 并发急性脑梗死病理过程中作用机制及临床应用价值仍不完全明确，经过不断的实验研究，IGF-1 水平有可能成为 T2DM 并发急性脑梗死患者的预后评估生化指标，甚至是可用于临床治疗的新手段。

本研究不足：我们评估血清 IGF-1 水平及其对 2 型糖尿病并发急性脑梗死急性期病情及长期预后的影响，但尚未阐明 IGF-1 血浓度降低与 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者病情较为严重及后期康复较差之间的作用机制。IGF-1 可能是一个功能性影响因素，而不是起到单纯的标记及预测作用。该疾病发生发展过程可能涉及多种机制相互作用的结果，在以后的研究中，需要进一步阐明这些机制。本研究局限性主要体现在：首先，样本例数较少，使实验的概括性及精确性受到一定的影响，需要进一步的完善及验证，增加样本量，进行大样本、多中心实验，从而使实验结果更为准确。第二，欠缺对梗死面积、梗死位置及梗死数量的综合评估，需进一步考虑到这些因素对结果的影响。第三，本研究测量的是外周循环血中 IGF-1，而非脑实质或脑脊液，不能完全反应在中枢神经系统（CNS）中是否有类似改变，需进一步研究及校正血清与脑实质或脑脊液之间 IGF-1 水平。第四，本实验 IGF-1 检测手段较逊色，有待进一步提高实验方法及检测手段，以增强结果的可靠性。最后，本研究作为临床研究，需进行进一步的研究调查，已明确该

结果可用于临床上评估 IGF-1 水平对脑梗死急性期的临床表现及预后的判断作用。

第五章 结论

(Conclusion)

（1） IGF-1 水平与 2 型糖尿病并发脑梗死患者病情轻重具有一定的相关性；

（2） IGF-1 作为一种神经保护因子，为评估 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者的预后判断提供了一定的参考价值；

（3） 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者较急性脑梗死非糖尿病患者神经功能缺损症状重、3 月后预后欠佳；

（4） 在 2 型糖尿病并发急性脑梗死及相关疾病中进一步开展 IGF-1 的研究，将可能为临床工作提供更加有价值的风险评估及靶点干预的作用。

参考文献

(Reference)

[1] The Lancet Neurology. Tackling the global burden of stroke. Lancet Neurol 2005;4:689.

[2] Addo J, Ayerbe L, Mohan KM et al. Socioeconomic status and stroke: an updated review. Stroke2012;43:1186–91.

[3] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, et al. Heart disease and stoke statistics - 2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2013;127:e6–245.

[4] Xiang Dong, Geng Chang, Xiao-Fei Ji, Ding-Bo Tao, et al. The Relationship between Serum Insulin-Like Growth Factor I Levels and Ischemic Stroke Risk. PLoS One. 2014; 9(4): e94845.

[5] Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375:2215–2222.

[6] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010;376:112–123.

[7] Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. Lancet. 2011;378:31–40.

[8]Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:56–64.

[9] J.M. Wardlaw, V. Murray, E. Berge, Z.G. Del, P. Sandercock, R.L. Lindley, G. Cohen. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet, 379 (2012), pp. 2364-2372.

[10] M.A. Moskowitz, E.H. Lo, C. Iadecola. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. Neuron., 67 (2010), pp. 181-198.

[11] Carro E., Trejo J.L., Busiguina S., Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor- 1 mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. J. Neurosci.2001;21:5678–5684.

[12] Trejo J.L., Carro E., Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor 1 mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. J.

Neurosci. 2001;21:1628–1634.

[13] Russo V.C., Gluckman P., Feldman E.L., Werther G.A. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in the brain. Endocr. Rev. 2005;26:916–943.

[14] Salmon WD, Daughaday WH. A hormonally controlled senum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro.J. J Lab Clin Med, 1957;49(6):825-36.

[15] Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS (2000) The Insulin-Like Growth Factor Axis A Review of Atherosclerosis and Restenosis. Circulation research 86: 125–130.

[16] Lee PDK, Conover CA, Powel DR. Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1 [mini review]. Proc Soc Exp Biol Med 1993; 204:4–29.

[17] J. Frystyk.Free insulin-like growth factors – measurements and relationships to growth hormone secretion and glucose homeostasis.Growth Horm. IGF Res., 14 (2004), pp. 337–375.

[18] J.A. Janssen, S.W. Lamberts.Circulating IGF-I and its protective role in the pathogenesis of diabetic angiopathy.Clin. Endocrinol., 52 (2000), pp. 1–9.

[19] J. Vanamala, L. Reddivari, S. Radhakrishnan, C. Tarver. Resveratrol suppresses IGF-1 induced human colon cancer cell proliferation and elevates apoptosis via suppression of IGF-1R/Wnt and activation of p53 signaling pathways. BMC Cancer, 10 (2010), p. 238.

[20] S. Sukhanov, Y. Higashi, S.Y. Shai, C. Blackstock, S. Galvez, C. Vaughn, J. Titterington, P. Delafontaine. Differential requirement for nitric oxide in IGF-1-induced anti-apoptotic, anti-oxidant and anti-atherosclerotic effects. FEBS Lett, 585 (2011), pp. 3065–3072.

[21] H.J. Lim, H.Y. Park, Y.G. Ko, S.H. Lee, S.Y. Cho, E.J. Lee, J.L. Jameson, Y. Jang. Dominant negative insulin-like growth factor-1 receptor inhibits neointimal formation through suppression of vascular smooth muscle cell migration and proliferation, and induction of apoptosis. Biochem Biophys Res Commun, 325 (2004), pp. 1106–1114.

[22] M. Koike, Y. Yamanaka, M. Inoue, H. Tanaka, R. Nishimura, Y. Seino. Insulin-like growth factor-1 rescues the mutated FGF receptor 3 (G380R) expressing ATDC5 cells from apoptosis through phosphatidylinositol 3-kinase and MAPK. J Bone Miner Res, 18 (2003), pp. 2043–2051.

[23] J.F. Kuemmerle. IGF-I elicits growth of human intestinal smooth muscle cells by activation of PI3K, PDK-1, and p70S6 kinase. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 284 (2003), pp. G411–G422.

[24] Juul A (2003) Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease.Growth Horm IGF Res 13: 113–170.

[25] Johnsen SP, Hundborg HH, Sorensen HT, Orskov H, Tjonneland A, et al. (2005) Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke. J Clin Endocrinol Metab 90: 5937–5941.

[26] Denti L, Annoni V, Cattadori E, Salvagnini MA, Visioli S, et al. (2004) Insulin-like growth factor 1 as a predictor of ischemic stroke outcome in the elderly. Am J Med 117: 312–317.

[27] Selvamani A, Sohrabji F (2010) The neurotoxic effects of estrogen on ischemic stroke in older

female rats is associated with age-dependent loss of insulin-like growth factor-1. J Neurosci 30: 6852–6861.

[28] Bondanelli M, Ambrosio MR, Onofri A, Bergonzoni A, Lavezzi S, et al. (2006) Predictive value of circulating insulin-like growth factor I levels in ischemic stroke outcome. J Clin Endocrinol Metab 91(10): 3928–3934.

[29]De Smedt A, Brouns R, Uyttenboogaart M, De Raedt S, Moens M, et al. (2011) Insulin-like growth factor I serum levels influence ischemic stroke outcome. Stroke 42(8): 2180–2185.

[30] S. Schwab, M. Spranger, S. Krempien, W. Hacke, M. Bettendorf. Plasma insulin-like growth factor I and IGF binding protein 3 levels in patients with acute cerebral ischemic injury. Stroke, 28 (1997), pp. 1744–1748.

[31] P.F. Smith. Neuroprotection against hypoxia-ischemia by insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Drugs., 6 (2003), pp. 1173–1177.

[32] J.M. Wang, T. Hayashi, W.R. Zhang, K. Sakai, Y. Shiro, K. Abe. Reduction of ischemic brain injury by topical application of insulin-like growth factor-I after transient middle cerebral artery occlusion in rats. Brain Res., 859 (2000), pp. 381–385.

[33] Y.P. Yan, K.A. Sailor, R. Vemuganti, R.J. Dempsey. Insulin-like growth factor-I is an endogenous mediator of focal ischemia-induced neural progenitor proliferation. Eur. J. Neurosci., 24 (2006), pp. 45–54.

[34] R.J. Dempsey, K.A. Sailor, K.K. Bowen, K. Tureyen, R. Vemuganti. Stroke-induced progenitor cell proliferation in adult spontaneously hypertensive rat brain: effect of exogenous IGF-1 and GDNF. J. Neurochem., 87 (2003), pp. 586–597.

[35]K.B. Mackay, S.A. Loddick, G.S. Naeve, A.M. Vana, G.M. Verge, A.C. Foster. Neuroprotective effects of insulin-like growth factor-binding protein ligand inhibitors in vitro and in vivo. J. Cereb. Blood Flow Metab., 23 (2003), pp. 1160–1167.

[36] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010［J］.中华神经科杂志，2010,43（2）：146-153.

[37] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南 2013［J］.中华糖尿病杂志，2014,6（7）：447-498.

[38] Yang W, Lu J, Weng J et al (2010) Prevalence of diabetes among men and women in China. N Engl J Med 362:1090–1101.

[39] Schulz UG, Rothwell PM . Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. Stroke. 2003 ;34:2050–2059.

[40] Kirshner HS . Differentiating ischemic stroke subtypes: risk factors and secondary prevention. J Neurol Sci 2009;279:1–8.

[41] Idris I, Thomson GA, Sharma JC. Diabetes mellitus and stroke. Int J Clin Pract. 2006;60:48–56.

[42] Quast MJ, Wei J, Huang NC, Brunder DG, Sell SL, Gonzalez JM, et al.Perfusion deficit parallels exacerbation of cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats. J Cereb Blood Flow Metab. 1997;17:553–559.

[43] Chen J, Cui X, Zacharek A, Cui Y, Roberts C, Chopp M. White matter damage and the effect of matrix metalloproteinases in type 2 diabetic mice after stroke.Stroke. 2011;42:445–452.

[44] Ye X, Chopp M, Cui X, Zacharek A, Cui Y, Yan T, et al. Niaspan enhances vascular remodeling after stroke in type 1 diabetic rats. Exp Neurol.2011;232:299–308. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.09.022.

[45] Kothari V, Stevens RJ, Adler AI et al (2002) UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. Stroke 33(7):1776–1781.

[46] Banerjee C, Moon YP, Paik MC (2012) Duration of diabetes and risk of ischeamic stroke. The NorthernManhattan Study. Stroke 43:1212–1217.

[47] Bayne ML, Applebaum J, Chicchi GG, et al. The roles of tyrosines 24, 31, and 60 in the high-affinity binding of insulin-like growth factor-I to the type 1 insulin-like growth factor receptor. J Biol Chem.1990;265:15648.

[48] Clemmons DR, Dehoff MH, Busby WH, et al. Competition for binding to insulin-like growth factor (IGF) binding protein-2, 3, 4, and 5 by the IGFs and IGF analogs. Endocrinol. 1992;131:890.

[49] Moses AC, Young SC, Morrow LA, et al. Recombinant human insulin-like growth factor I increases insulin sensitivity and improves glycemic control in type II diabetes. Diabetes. 1996;45:91–100.

[50] 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 Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3077–84.

[51] Rh in NIDDM Study Group: Evidence from a dose ranging study that recombinant insulin-like growth factor-I (RhIGF-I) effectively and safely improves glycemic control in the noninsulin dependent diabetes mellitus. Diabetes. 1996;45:91–100.

[52] 吴红瑛，罗 仁，范建中，等.大鼠脑缺血再灌注后胰岛素样生长因子-1 的表达［J］．广东医学，2009;30(4):522-3.

[53] Kooijman R, Sarre S, Michotte Y, De Keyser J (2009) Insulin-Like Growth Factor I: A Potential Neuroprotective Compound for the Treatment of Acute Ischemic Stroke? Stroke 40: e83–e88.

[54] Endres M，Piriz J，Gertz K，et al.Serum insulin-like growth factor I and ischemic brain injury［J］.Brain Res,2007;1185(3):328-35.

[55] J. Guan, L. Bennet, S. George, D. Wu, H.J. Waldvogel, P.D. Gluckman, R.L. Faull, P.S. Crosier, A.J. Gunn. Insulin-like growth factor-I reduces postischemic white matter injury in fetal sheep. J. Cereb. Blood Flow Metab., 21 (2001), pp. 493–502.

[56] I.K. Hwang, K.Y. Yoo, S.K. Park, S.J. An, J.Y. Lee, S.Y. Choi, J.H. Kang, Y.G. Kwon, T.C. Kang, M.H. Won. Expression and changes of endogenous insulin-like growth factor-1 in neurons and glia in the gerbil hippocampus and dentate gyrus after ischemic insult. Neurochem. Int., 45 (2004), pp.

149–156.

[57] A.C. Sandberg Nordqvist, H. von Holst, S. Holmin, V.R. Sara, B.M. Bellander, M. Schalling. Increase of insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein-2 and -4 mRNAs following cerebral contusion. Brain Res. Mol. Brain Res., 38 (1996), pp. 285–293.

[58] G.J. del Zoppo, R. Milner. Integrin–matrix interactions in the cerebral microvasculature. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 26 (2006), pp. 1966–1975.

[59] R.F. Nicosia, S.V. Nicosia, M. Smith. Vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin-like growth factor-1 promote rat aortic angiogenesis in vitro. Am. J. Pathol., 145 (1994), pp. 1023–1029.

[60] Zsuga J，Gesztelyi R，Kemeny–BekeA，et al. Different effect of hyperglycemia on stroke outcome in non – diabetic and diabetic patients – a cohort study［J］.Neurol Res，2012, 34 （1）: 72-79.

文献综述

(Literature Review)

胰岛素样生长因子-1 与中枢神经系统疾病的研究进展

赵智晗　王宏

摘要　胰岛素样生长因子-1（Insulin-like growth factor-1，IGF-1）近年来被发现是具有神经保护作用，可在中枢神经系统中发挥多种保护作用，包括刺激增殖，促进神经祖细胞的分化，减少神经元及神经胶质细胞的凋亡，降低炎性反应及抑制兴奋性等。随着对中枢神经系统疾病机制研究的深入，人们发现生物保护因子在疾病的发生、发展过程中发挥重要作用；本文就有关 IGF-1 与中枢神经系统疾病之间的关系进行探讨。

关键词　IGF-1；

在过去的几十年中，中枢神经系统疾病严重影响人们的健康，由于中枢神经系统疾病的复杂性，再加上血-脑屏障等影响因素，治疗药物的使用及治疗手段十分有限，并且对中枢神经系统疾病发病机制的研究仍不十分清楚，许多生物保护因子不仅是大脑发育所需，而且在脑神经细胞受损后疾病的发展过程中也起到一定的积极作用，本文就近年来 IGF-1 与中枢神经系统疾病联系的国内外报导综述如下。

1 IGF-1 的生物学特性

胰岛素样生长因子-1（IGF-1）是由 70 个氨基酸所组成的单链多肽，中间用 3 个二硫键连接，具有内分泌、自分泌及旁分泌等生物特性，分子量为 7500kD。IGF-1 的基因定位在 12 号染色体的长臂，其与胰岛素原有 50%同源结构。人体许多组织都可合成并分泌 IGF-1，如肺、脑、肾等组织，但在正常机体内 IGF-1 大多数有肝脏合成。IGF-1 的主要生理功能为①促进细胞的增殖及分化，即 IGF-1 可通过自分泌及旁分泌的方式促进细胞的增殖与分化；②促进机体的生长发育，IGF-1 主要调节机体出生以后的生长发育。③IGF-1 可促进物质代谢反应、葡萄糖的摄取作用及蛋白质的合成过程。

IGF-1 主要是通过两条受体后信号的传导通路[1]，即丝裂原激活的蛋白激酶（RaS/MAPK）通路及磷脂酰肌醇-3 激酶（P13K/Akt）,起到促进蛋白质合成、核酸的合成、碳水化合物代谢过程及介导细胞发育、分化的作用，胰岛素样生长因子-1 可通过MAPK通路调节生长作用，P13K通路则是调节代谢效应，并通过内皮一氧化碳合酶（eNOS）将内皮NO的生成与骨骼肌葡萄糖的摄取关联起来，血液中的IGF-1 的含量主要通过GH-IGF-1 轴调节，即GH可促进肝脏合成IGF-1，而IGF-1 又可通过负反馈调节GH水平。在血液及组织中IGF-1 不是游离存在的，而是通过与其受体结合发挥生物学作用[2]，胰岛素样生长因子-1 结合蛋白（IGFBPs）是一类特异性的结合蛋白，与IGF-1 具有

高度亲和性，并能延长IGF-1 的半衰期，也是影响循环中IGF-1 水平的最直接因素，99%的IGF-1 与对应受体结合蛋白结合，在组织中IGFBPs则是通过阻止IGF-1 与其受体结合从而抑制IGF-1 的作用。此外，年龄、营养状况等均可影响体内IGF-1 的含量。

2 IGF-1 与阿尔茨海默病

痴呆是由于脑功能紊乱所致的进行性的认知及记忆功能障碍。随着社会人口老龄化进程，痴呆的发病率及患病率正逐年增高，成为影响老年人生活质量的一大原因。其中，阿尔茨海默病是痴呆的首要病因，发病率也随着年龄的增长而逐渐增高，大于 85 岁的老年人阿尔茨海默病的发病率可达 47%[3]，而研究发现携带APOEε4 基因的人群发病率更高。阿尔茨海默病[4]的临床表现主要有进行性的认知功能障碍，如记忆力减退、语言障碍、失算、失认、定向障碍及判断力下降等，神经病变可见大脑皮层、海马及皮层下经核出现以Aβ沉积为核心的老年斑的形成及高度磷酸化Tau蛋白所形成的神经元缺失，影像学检查可见脑组织萎缩征象，表现为脑实质体积的缩小，双侧颞叶内侧沟回增宽增大。

胰岛素样生长因子-1（IGF-1）作为一种与胰岛素同源性的多肽类神经营养因子[5]，既具有一定的胰岛素样代谢作用，又具有一定的神经营养作用，同时其又可在生长激素作用的组织生长及重塑过程中起到重要的介质作用，并且可促进神经元的重塑及骨骼肌的生成。除此之外，IGF-1 在老年人阿尔茨海默病神经生物学的过程起到积极作用，即具有十分有效的神经营养和神经保护作用。研究发现阿尔茨海默病的病理过程与IGF-1的减少有关[6]，IGF-1 含量的增加可促进脑中间隙β淀粉样蛋白（Aβ）的上调和Aβ载体蛋白复合物的运输并降低其神经毒性及抑制Tau蛋白的过度磷酸化，从而降低对认知功能障碍的影响。有研究指出，血清IGF-1 水平的降低是阿尔茨海默病的危险因素之一[7]。

对阿尔茨海默病患者进行生物检测可表现出Aβ42 水平的增高及影像学上呈现出脑萎缩征象，有研究得出[8]，对于阿尔茨海默病前期轻度认知障碍的患者皮下注射生长激素，促进血清IGF-1 水平的增高，可提高受试者的认知功能，但目前较低水平的IGF-1是否为阿尔茨海默病的一项生物学特征及其作用机制仍不清楚。

3　IGF-1 与创伤性脑损伤

创伤性脑损伤（TBI）是全球死亡和残疾的主要原因之一。创伤性脑损伤幸存者经常面临的问题是控制学习和记忆的区域神经元的损害导致的认知障碍。海马区神经元的活性对短期记忆起到关键作用，海马区的损伤可导致学习及短期记忆的障碍，严重影响患者的生活质量[9]。虽然近年来对脑损伤的病理生理过程的研究不断深入，以及很多药物已应用于临床治疗，但目前还没有十分有效的治疗方法可以减少脑损伤后行为及认知

障碍。大多神经保护的方法重点放在组织急性期的继发损害及限制细胞的死亡，但对于补充内源性修复及细胞的再生能力却关注很少，因此，在颅脑外伤患者中促进内源性修复机制是有效治疗的新方向。

中枢神经系统受多种因素影响，神经营养因子被认为对于创伤性脑损伤具有潜在的保护作用[10]。胰岛素样生长因子-1 是一个 7.5kDa的多肽激素，在中枢神经系统中是一种神经营养因子，其在促进进神经细胞的分化、增殖和存活中起到关键作用。IGF-1 通过介导与其受体的结合，可导致两个信号通路的激活，即PI3K/Akt通路和MAP通路，从而起到合成的代谢的作用[11]。研究表明，IGF-1 介导的PI3K/Akt占主导作用的通路可起到神经保护作用[12]。在成年动物脑组织与幼年动物脑组织相比，IGF-1 表达降低，并且主要表现在在神经细胞。有研究显示，创伤性脑损伤后可出现瞬时的IGF-1 含量的增高，但这并不能维持受损的神经元[13]。在动物模型中，外源性加入IGF-1，其促进细胞存活的效用目前在很大程度上仍是未知的[14]，然而，另有研究证明，IGF-1 全身给药改善后期行为恢复可作为一种潜在的疗法，并且有临床显示IGF-1 可改善严重颅脑外伤患者而体内的氮平衡[15]。实验结果显示[16]，IGF-1 广泛表达与胎儿及新生鼠脑，在正常成年大鼠脑中分布十分有限，在成年动物体内，主要由肝脏合成代谢IGF-1。而在近年来许多研究表明[17,18]，在创伤性脑组织损伤后，中枢神经系统内IGF-1 含量明显增高，且IGF-1 与脑损伤后外周神经的再生有关，并可改善侧索硬化动物模型的症状，在中枢神经系统损伤的疾病发展过程中，IGF-1 可起到促进多种细胞类型的有丝分裂及营养作用,其中，IGF-1 最突出的作用及促进少突胶质细胞及其前体细胞的增殖与成熟，除此之外，在脑损伤后，IGF-1 也表现出调节星形胶质细胞的生成反应，IGF-1 甚至可参与成年大鼠海马区的神经调节。

有实验结果得出[19]，利用靶向IGF-1 技术，使创伤区域IGF-1 过表达可促进星形胶质细胞的增生，并且对于中度或重度挫伤性脑损伤，星形胶质细胞源性IGF-1 可促进星形胶质细胞的自分泌，从而降低海马区域的神经元变性及提高外伤后的认知功能和运动功能。并且创伤后的神经发生有助于后期的恢复，弥漫性脑外伤后颗粒层细胞增殖的增加有利于新生神经元的生成，然而，新生神经元仅有一部分存活并发展成为成熟的粒状神经元，具有正常的功能。因此，动物模型使用外源性神经生长因子IGF-1，在脑损伤后可增加创伤后的神经发生，并促进认知功能的恢复，表明创伤后增强神经发生是一个有效的保护方式，改善学习及记忆障碍。

在体外和体内模型中已经表明，胰岛素样生长因子-1（IGF-1）可通过增强细胞增殖，增加细胞存活，促进神经元分化，即催发新生神经元的树突的生长以增加神经细胞分化，从而作为脑组织损伤后内源性保护反应的主要因素之一，且IGF-1 可通过血-脑屏障，这对于潜在的靶向治疗作用是一个十分重要的特性[20]。然而，目前IGF-1 在脑外伤的情况下促进神经发生的疗效及作用机制尚未完全评估，仍需进一步深入研究。

4 IGF-1 与脑卒中

胰岛素样生长因子-1（IGF-1）可能参与组织细胞的修复及抑制细胞的凋亡过程，并且可能参与动脉硬化形成的病理生理，因此IGF-1 可作用于心脑血管疾病的发病过程，低水平的IGF-1 是脑卒中的危险因素[21]。研究发现[22]，IGF-1 的基因多肽性与脑卒中的发病风险及卒中后生存率有明显相关性，其中包括出血性脑卒中及缺血性脑卒中。

4.1 IGF-1 与出血性脑卒中

脑出血由于其高死亡率及高致残率严重威胁人类健康，目前无论是内科保守疗法方法或是外科手术清除血肿都未能取得满意效果。脑出血后除外血肿的占位作用及直接损伤外，继发性脑组织损伤也是出血性损伤的一个不容忽视的原因。而各种因素所导致的细胞凋亡是继发性脑损伤的主要机制之一，所以抑制细胞凋亡能改善脑出血的预后情况。研究显示[23]，脑出血后一些保护因子，如胰岛素样生长因子-1（IGF-1），在脑组织中表达增加，对损伤的脑组织起到保护作用。

脑出血后存活患者不论是否进行治疗过程，神经功能都有可能会有一定程度的恢复，说明脑出血后除外损伤因素，也有保护因素的作用，因此脑出血的疾病发展过程是各种损伤因素及保护因素相互作用的结果。近年来[24]，研究发现脑卒中后脑组织中胰岛素样生长因子-1 表达水平增高，可对损伤脑组织起到营养及修复作用，目前脑出血后IGF-1 的保护作用也已日渐引起研究者的重视。IGF-1 在正常的成年脑组织中呈低水平广泛表达，而脑出血发生后，IGF-1 在在脑组织中的表达及分布均发生显著改变，并且对损伤的神经及组织起到保护和修复作用。有研究表明[25]，脑出血后 2 小时血肿周围脑组织中的IGF-1 阳性细胞表达增加，24 小时达峰值，7 天时恢复正常。刘新峰[26]等报道指出，经鼻嗅觉通路给药能避开血-脑屏障的作用，更为迅速的将IGF-1 递送到脑组织，是脑组织中IGF-1 浓度显著升高，结果是能更为有效的起到神经保护作用。

Schwab[27]研究发现，急性脑卒中患者脑组织中IGF-1 增加，同时外周血中IGF-1 及IGFBP-3 的浓度降低，可能是因为脑卒中后损伤脑组织对IGF-1 的需求增加，除自身合成增加外，尚需外周IGF-1 向颅内转移，也进一步说明IGF-1 对损伤脑组织具有营养保护效用。因此在进一步外源性IGF-1 干预实验中，各有害指标可发生一系列变化，其中包括出血后IGF-1 的表达可抑制谷氨酸的分泌，从而减轻兴奋性毒性作用；抑制细胞凋亡，从而改善由细胞凋亡引起的继发性脑损伤，从而促进损伤脑组织的修复。除此之外，IGF-1 不仅可以减少继发性神经元的损失，还能诱导神经胶质细胞的增殖，而增殖细胞本身又具有支持及保护作用，并可表达胰岛素样生长因子-1 及IGF结合蛋白（IGFBP），进一步起到营养及保护作用[24]。

IGF-1 对脑出血后脑组织的具有多方面的营养、保护和修复作用，其中可能有颅内谷氨酸的表达下降，细胞凋亡的减少，但其在脑出血病理生理过程中作用机制仍需进一步研究，以期能为脑出血的治疗提供新的途径。

4.2 IGF-1 与缺血性脑卒中

我国目前已进入人口老龄化社会，脑血管相关疾病的发病率、致死致残率已日益引起人们的关注，其中缺血性脑血管病即脑梗死约占脑血管病的 87%，也是引起神经损伤的最常见疾病，严重威胁人类身体健康，给个人家庭及社会带来巨大精神及经济负担。

目前认为一些神经营养因子在脑梗死的病理生理过程中起到重要的作用。胰岛素样生长因子-1 则是一种非常重要的神经营养因子，在调节神经组织的生长、分化、修复、再生等方面起着重要的作用。胰岛素样生长因子-1 在脑中分布广泛，是出生后大脑发育所必须的生长调节因子，IGF-1 在正常的脑组织中主要是由神经元及神经胶质细胞分泌，当脑组织受损后，存在于中枢神经系统中的巨噬细胞也能分泌内源性的IGF-1，IGF-1 在脑组织中的分布情况为垂体中含量最高，其次排列为嗅球、上位脑干、小脑组织、纹状体、海马区、低位脑干及脑皮质。在机体生理状态下，中枢神经中IGF-1 呈广泛低水平表达，而当脑组织发生缺血缺氧损伤时，IGF-1 在脑中的表达及分布均发生明显的改变[28]。

作为一种神经营养因子，IGF-1 对脑缺血再灌注损伤有重要的保护作用。动物实验显示脑缺血缺氧后在脑损伤区域IGF-1mRNA表达有所增加，这种变化可能与IGF-1 参与了保护神经元免于坏死和胶质细胞增生有关，Kooijam[29]等研究显示脑缺血急性期后，受损脑组织中IGF-1mRNA表达逐渐增加，到第五天时达高峰，然后逐渐减少。Gustafson[30]等研究发现，缺血侧脑组织IGF-1mRNA在缺血 3 天后明显增加，然后迅速回落至缺血损伤前水平，缺血后 14 天再次增加，这些也证实脑缺血损伤后IGF-1 分泌增加，另外IGF-1 的表达还与损伤程度有关，损伤较轻时，IGF-1 仅表达与大脑皮质组织，损伤较重时则弥漫分布于整个受损半球。

同时研究表明在正常生理状态下，外周血中IGF-1 由肝脏合成、分泌，急性缺血性脑卒中发生后，患者脑组织发生局部坏死、血管壁的损伤、血-脑屏障通透性增加等一些列变化，导致体内的IGF-1 发生再分布，外周血中IGF-1 通过血-脑屏障进入脑内，对受损神经细胞起到保护作用[31]。Endres[32]等通过研究发现，小鼠大脑中动脉闭塞及再灌注后血清胰岛素样生长因子-1 水平与治愈率呈负相关，可能是脑梗死发生后，血清中IGF-1 移向脑组织，血清IGF-1 水平下降，并且IGF-1 水平下降越明显，可能提示IGF-1 转移至脑内越多，对受损脑组织的保护作用也越强，因此脑梗死的治愈率也越高。另有研究显示[33]，血清中IGF-1 的下降程度与脑梗死病情轻重及梗死面积均有明显相关性，且梗死的范围越大，病情越重，IGF-1 的下降程度越明显，除此之外，IGF-1 水平与脑梗死患者的言语功能及瘫痪肢体运动功能评分均呈明显负相关，这提示脑梗死急性期IGF-1 水平可作为评价脑梗死病情轻重的指标，甚至可用于估计预后情况。虽然目前临床上尚无IGF-1 治疗脑梗死的报道，但动物实验已显示它们的临床前景。Guan[34]等研究显示，在大鼠缺血缺氧后予以胰岛素样生长因子-150ug心室内注射，坚持使用五之天后，可使脑梗死率由 87%降低至 26%，而其对血糖、体温等影响不明显，而另有研究得出，大鼠大脑中动脉发生缺血后经脑表面予以IGF-1 可减少脑组织损伤，抑制缺血缺氧区神经元的凋亡[35]。

随着对 IGF-1 研究的深入，IGF-1 对脑梗死的保护机制可能与抑制细胞凋亡、与受体结合后激活特异信号传导通路、调节离子通道活性甚至是促进神经、血管的再生的作用有关，但具体机制仍不清楚，还需进一步的深入研究，其可能为缺血性脑血管病的治疗提供一个新的方向。

5 总结

IGF-1 作为一种重要的神经保护因子，不仅参与了中枢神经系统疾病的病理发生、发展过程, 而且在中枢神经系统损伤后发挥了神经保护及修复作用。虽然目前对胰岛素样生长因子-1 的研究仍然倾向于动物实验方面, 但是 IGF- 1 对神经系统的营养及保护作用已被广泛证实。随着目前分子生物学技术的持续发展, IGF- 1 在中枢神经系统疾病中有可能成为一种潜在的新的治疗方向。

参考文献：

[1]Entingh-Pearsall A, Kahn CR. Differential roles of the insulin and insulin-like growth factor-1(IGF-1) receptors in response to insulin and IGF-1[J].J BioI Chen,2004;279(36):38016-24.

[2]Clemmons DR. Involvement of insulin-like growth factor-I in the control of glucose homeostasis[J]. Curr Opin Pharmacol,2006;6(6):620-5.

[3]Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein-E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer’s disease[J]. Neurology, 1993,43:1467-1472.

[4]Decosky ST, Ikonomovic D, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment[J]. Annals of Neurology, 2002,51,145-155.

[5]Clegg, J. Young, S. Iliffe, M.O. Rikkert, K. Rockwood. Frailty in elderly people. Lancet, 381 (2013), pp. 752–762.

[6]Carro, J.L. Trejo, A. Gerber, H. Loetscher, J. Torrado, F. Metzger, I. Torres-Aleman. Therapeutic actions of insulin-like growth factor I on APP/PS2 mice with severe brain amyloidosis. Neurobiol. Aging, 27 (2006), pp. 1250–1257.

[7]J. Westwood, A. Beiser, C. Decarli, T.B. Harris, T.C. Chen, X.M. He, R. Roubenoff, A. Pikula, R. Au, L.E. Braverman, P.A. Wolf, R.S. Vasan, S. Seshadri. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy.Neurology, 82 (2014), pp. 1613–1619.

[8]L.D. Baker, S.M. Barsness, S. Borson, G.R. Merriam, S.D. Friedman, S. Craft, M.V. Vitiello. Effects of growth hormone-releasing hormone on cognitive function in adults with mild cognitive impairment and healthy older adults: results of a controlled trial. Arch. Neurol., 69 (2012), pp. 1420–1429.

[9]Hunsaker MR, Lee B, Kesner RP (2008) Evaluating the temporal context of episodic memory: the role of CA3 and CA1. Behav Brain Res 188: 310–315.

[10]Conte V, Royo C, Shimizu S, Saatman KE, Watson D, et al. . (2003) Neurotrophic factors Pathophysiology and Therapeutic Applications in Traumatic Brain Injury. European Journal of Trauma. 335–355.

[11]Zheng WH, Kar S, Dore S, Quirion R (2000) Insulin-like growth factor-1 (IGF-1): a neuroprotective trophic factor acting via the Akt kinase pathway. J Neural Transm Suppl: 261–272.

[12]Brywe KG, Mallard C, Gustavsson M, Hedtjarn M, Leverin AL, et al. (2005) IGF-I neuroprotection in the immature brain after hypoxia-ischemia, involvement of Akt and GSK3beta? EurJNeurosci 21: 1489–1502.

[13]Andersson IK, Edwall D, Norstedt G, Rozell B, Skottner A, et al. (1988) Differing expression of insulin-like growth factor I in the developing and in the adult rat cerebellum. Acta Physiol Scand 132: 167–173.

[14]Schabitz WR, Hoffmann TT, Heiland S, Kollmar R, Bardutzky J, et al. (2001) Delayed neuroprotective effect of insulin-like growth factor-i after experimental transient focal cerebral ischemia monitored with mri. Stroke 32: 1226–1233.

[15]Hatton J, Rapp RP, Kudsk KA, Brown RO, Luer MS, et al. (1997) Intravenous insulin-like growth factor-I (IGF-I) in moderate-to-severe head injury: a phase II safety and efficacy trial. JNeurosurg 86: 779–786.

[16]F. de Pablo, E.J. de la Rosa.The developing CNS: a scenario for the action of proinsulin, insulin and insulin-like growth factors.TINS, 18 (1995), pp. 143–150.

[17]S. Dore, S. Kar, R. Quirion. Rediscovering an old friend, IGF-I: potential use in treatment of neurodegenerative disease.TINS, 20 (1997), pp. 326–331.

[18]A.M. Fernandez, J. Garcia-Estrada, L.M. Garcia-Segura, I. Torres-Aleman.Insulin-like growth factor-I modulates c-Fos induction and astrocytosis in response to neurotoxic insult.Neuroscience, 76 (1997), pp. 117–122.

[19]Madathil SK1, Carlson SW, Brelsfoard JM, Ye P, D'Ercole AJ, Saatman KE. Astrocyte-Specific Overexpression of Insulin-Like Growth Factor-1 Protects Hippocampal Neurons an d ReducesBehavioral Deficits following Traumatic Brain Injury in Mice. PLoS One. 2013 Jun 27;8(6):e67204.

[20]R.R. Reinhardt, C.A. Bondy.Insulin-like growth factors cross the blood–brain barrier.Endocrinology, 135 (1994), pp. 1753–1761.

[21]Juul A, Scheike T, Davidsen M. et al Low serum insulin‐like growth factor I is associated with increased risk of ischaemic heart disease: a population‐based case‐control study. Circulation 2002. 106(8)939–944.944.

[22]Gluckman P, Klempt N, Guan J. et al A role for IGF‐1 in the rescue of CNS neurons following hypoxic‐ischaemic injury. Biochem Biophys Res Commun 1992. 182(2)593–599.599.

[23]Schabitz WR, Hoffmann TT, Heiland S, et al. Delayed neuroprotective effect of insulin-like growth

factor-1 after experimental transient focal cerebral ischemia monitored with MRI [J]. Stroke, 2001,32(5):1226-1233.

[24]Guan J, Miller OT, Waugh KM, et al. Insulin-like growth factor-1 improves somatosensory function and reduces the extent of cortical infarction and ongoing neuronal loss after hypoxic-ischemia in rats [J]. Neuroscience,2001,105(2):299-306.

[25]储照虎，费世早，马龄松，周向阳，等. 脑出血大鼠脑组织 IGF-1 的表达及其对细胞凋亡的影响[J].中华神经医学杂志，2006,5(11):149-153.

[26]刘新峰，管亚东，周国庆，等.胰岛素样生长因子-1 经鼻给药可进入中枢神经系统并有效治疗实验性脑梗死[J].中华神经科杂志，2004,37（2）：149-153.

[27]S. Schwab, M. Spranger, S. Krempien, W. Hacke, M. Bettendorf. Plasma insulin-like growth factor I and IGF binding protein 3 levels in patients with acute cerebral ischemic injury. Stroke, 28 (1997), pp. 1744–1748.

[28]徐忠信，何金婷，莽靖，等.局灶性脑缺血及再灌注损伤 IGF-1 表达的动态变化[J]. 吉林大学学报：医学版，2005;31(3):401-3.

[29]Kooijman R, Sarre S, Michotte Y, De Keyser J (2009) Insulin-Like Growth Factor I: A Potential Neuroprotective Compound for the Treatment of Acute Ischemic Stroke? Stroke 40: e83–e88.

[30]Gustafson K, Hagberg H, Bengtsson BA, et al. Possible protective role of growth hormone in hypoxia-ischemia in neonatal rats [J]. Pediatr Res, 1999;45(3):318-23.

[31]Wojnar MM, Fan J, Frost RA, et al, Alterations in the insulin-like growth factor system in trauma pations[J]. Am J Physiol,2000;268(4-2):970-7.

[32]Endres M，Piriz J，Gertz K，et al.Serum insulin-like growth factor I and ischemic brain injury［J］.Brain Res,2007;1185(3):328-35.

[33]张鸿，郭阳，郑东明. 急性脑梗死患者血清胰岛素样生长因子-1 含量变化与神经功能缺损评分的关系[J]. 中国临床康复，2004;8(22):4506-7.

[34]Guan J, William C, Gunning M, et al. The effects of IGF-1 treatment after hypoxic-ischemic brain injury in adult rats. J Cereb Blood Flow Metab 1993;13(4):609-16.

[35]Wang JM, Hayashi T, Zhang WR, et al. Reduction of ischemic brain injury by topical application of insulin-like growth factor-1 transient middle cerebral artery occlusion in rats. Brain Res 2000;859:381-5.

致　谢

(Acknowledgements)

时光荏苒，三年的硕士研究生生涯已即将结束。回想三年来的求学历程，对于一直以来帮助我、激励我并引导到我成长的人，我心中充满感激。

首先，我要感谢我的导师王宏教授，三年来导师为我提供了一切可能的机会进行学习和锻炼，我的每一步成长，也都离不开恩师的谆谆教诲。他扎实深厚的专业功底，严谨的治学态度，果断的工作作风，都是我终生学习的榜样。本实验及论文成稿是在导师的指导下完成，您时刻关注我的实验进展并督促我克服在此过程中遇到的各种困难，最终圆满的完成本课题，这对于我今后的工作及学习生涯都受益匪浅。

在此，并由衷地感谢神经内科各位指导老师以及师哥师姐，你们一直以来在生活及学习上予以我的极大地帮助与支持，也正是有了你们严格、无私的教导，我才能把抽象的基础知识转化为临床技能，迅速的提升能力，为以后的工作生涯打下坚实的基础。

同时，感谢这三年来与我互勉互励的诸位同学及师弟师妹，在大家的共同努力之下，我们的生活及学习充满了欢乐，这段时光有你们相伴，将是我一生中美好的记忆。

我还要感谢我的父母，你们从不多言却给了我坚实的后盾及精神上的支柱。千言万语也难以表达我对你们的感恩之情，在此祝你们身体安康，万事如意！

最后，感谢百忙中抽出宝贵时间审阅我论文的各位专家，感谢您们对本论文所提出的宝贵意见！

作 者 简 介

(Author Biography)

赵智晗，女，生于 1987 年 4 月，籍贯河南。2011 年毕业于新乡医学院三全学院临床医学专业，获医学学士学位。2012 年 8 月～2015 年 6 月在石河子大学医学院学习，研究方向是脑血管疾病的康复，攻读医学硕士学位。现已完成所有的学分，CET-6 成绩达到学校要求。认真查阅并阅读国内外相关文献，在导师指导下，完成综述撰写、试验设计、论文开题以及论文的撰写。

在学期间发表的文章

1.赵智晗,朱慧艳,王宏,等.2型糖尿病并发急性脑梗死患者血清IGF-1水平与神经功能缺损及临床预后的相关性研究 [J].中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(5);441-443.

2.朱慧艳,赵智晗,王宏,等.急性脑梗死患者血浆凝溶胶蛋白水平的变化及其临床意义[J].实用临床医学（已录用，待排期刊）。

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	赵智晗	学制	3
专业	康复医学与理疗学	研究方向	脑血管病的康复方向

学术评语:

脑梗死，是最严重的神经系统疾病之一，具有高发病率及高复发率等特点，是目前致死以及成人致残的重大疾病之一，严重危害人类的健康。在众多病因之中，2 型糖尿病是脑梗死的一个重要的独立危险因素。2 型糖尿病患者脑梗死的发病率为非糖尿病患者的 2~4 倍。随着 2 型糖尿病患病率的增高，导致 2 型糖尿病继发脑梗死的患病率进一步增高，并且该疾病在预防及治疗上存在较大困难，因为临床症状更为严重，预后较差，治疗上不同区域水平参差不齐、高昂的医疗费用支出以及近几年溶栓疗法严格的时间窗限制，广泛使用的难度较大，因此 2 型糖尿病并发急性脑梗死已日益成为影响社会人群健康及医学领域亟需解决的重要问题之一。近年来，生物标志物对脑梗死预后的判断作用不断引起人们的关注，通过快速测定生物标志物来预测疾病的发展、预后及致死等情况，对于推进个体化治疗及优化医疗资源分配及行早期干预及规范治疗具有重大意义，其中生物标志因子 IGF-1 对于脑梗死患者的临床表现及预后判断已日益成为全社会关注的焦点。但目前国内外关于其对于 2 型糖尿病继发急性脑梗死患者神经系统损伤严重程度及长期预后的研究尚少。

本研究通过入选患者 128 例，分为 2 型糖尿病继发脑梗死组 32 例、脑梗死非糖尿病组 33 例、单纯糖尿病组 33 例及正常对照组 30 例。在遵循诊断及治疗指南的前提下分别与同时期测定各组 IGF-1 水平，及用 NIHSS 量表、MRS 量表分别对 2 型糖尿病继发脑梗死患者及脑梗死非糖尿病患者进行神经功能评估和预后判断。观察该生物因子是否能为 2 型糖尿病继发脑梗死患者神经功能缺损程度及预后提供临床判断作用。

本研究的思路严谨、操作合理，反映出作者在查阅相关技术资料及实验设计面做了大量工作，并积累了丰富的理论和临床经验。该论文写作规范，科学严谨，层次分明，论据充分，结果可靠，结论明确可信，达到了硕士研究生培养的要求和水平。

指导教师签字:

2015年6月9日