

- [12] Cheng VC, To KK, Tse H, et al. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned? [J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(2): 223-263.
- [13] Hurt AC, Chotpitayasonndh T, Cox NJ, et al. Antiviral resistance during the 2009 influenza A H1N1 pandemic: public health, laboratory, and clinical perspectives[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(3): 240-248.
- [14] Kumar S, Henrickson KJ. Update on influenza diagnostics: lessons from the novel H1N1 influenza A pandemic[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(2): 344-361.
- [15] 陈双峰, 陈海英, 张颖新, 等. 实时荧光 RT-PCR 检测不同标本中甲型 H1N1 流感病毒核酸的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8): 861-863.
- [16] 孙珊珊, 沈国顺, 田明亮, 等. 甲型 H1N1 与季节性 H1N1 流感病毒检测基因芯片的制备与初步应用[J]. 中国兽医学报, 2010, 30(5): 634-638.
- [17] Arjona A, Wang P, Montgomery RR, et al. Innate immune control of West Nile virus infection[J]. Cell Microbiol, 2011, 13(11): 1648-1658.
- [18] Pesko KN, Ebel GD. West Nile virus population genetics and evolution[J]. Infect Genet Evol, 2012, 12(2): 181-190.
- [19] Kilpatrick AM. Globalization, land use, and the invasion of West Nile virus[J]. Science, 2011, 334(6054): 323-327.
- [20] Aslan M, Kocazeybek B, Turan N, et al. Investigation of schizophrenic patients from Istanbul, Turkey for the presence of West Nile virus[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2012, 262(2): 173-177.
- [21] 滕娟, 徐云庆, 史蕾. 西尼罗病毒检测技术研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45(3): 273-277.
- [22] Hirota J, Shimoji Y, Shimizu S. New sensitive competitive enzyme-linked immunosorbent assay using a monoclonal antibody against nonstructural protein 1 of West Nile virus NY99[J]. Clin Vaccine Immunol, 2012, 19(2): 277-283.
- [23] 尹建雯, 徐闻, 古文鹏, 等. 云南省首例人感染猪链球菌病的病原学分析[J]. 应用预防医学, 2012, 18(2): 78-80.
- [24] 王彩霞, 查成刚, 吴绍强, 等. 猪链球菌 2 型 LUX 荧光 PCR 检测方法的建立[J]. 中国畜牧兽医, 2009, 36(12): 45-48.

(收稿日期: 2012-11-07)

• 综 述 •

胰岛素样生长因子-1 的研究进展

李江综述, 董作亮 审校

(天津医科大学总医院医学检验科, 天津 300052)

关键词: 胰岛素样生长因子; 受体, 胰岛素; 肿瘤**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.07.043**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2013)07-0848-03

胰岛素样生长因子(IGFs)是一类多肽类生长因子。在细胞的增殖、分化、个体生长发育中有重要作用。其中 IGF-1 是一种与机体组织分化、增殖和成熟有关的重要细胞因子, 也被称作“促生长因子”, 是一种在分子结构上与胰岛素类似的多肽蛋白质, 它具有保护神经细胞、抑制其凋亡的作用, 在婴儿的生长和在成人体内持续进行合成代谢作用上具有重要意义。

1 IGF-1 的背景及生物学特点

1.1 背景概述 从 1957 年 Salmon 和 Daughaday 发现并报道这类因子开始, 对其的关注和研究不断深入, 不但 IGFs, 而且 IGF 的相关受体(IGF-R)、结合蛋白(IGFBP)及 IGFBP 蛋白酶都被涉及。再有重组 IGF-1 生物制品的研制, 为在疾病诊治及病因探讨方面的研究拓宽了视野^[1]。本文就此因子最新研究进展做一综述。

1.2 IGF-1 的生物学特征 IGF-1 是由 70 个氨基酸组成的多肽链, 具有内分泌、自分泌及旁分泌等特性, 其 48% 与胰岛素具同源性, I 级结构由 A、B、C 和 D 4 个结构域, A、B 两区同源各达 60% 至 70%, C、D 两区是由 8 个氨基酸组成的羧基末端和较长的 N 末端组成, 相对分子质量约为 7.5 ku, 主要由肝细胞合成和分泌, 对机体生长发育起重要调节作用^[2-3]。

IGF-1 基因位于人类第 12 号染色体, 含有至少 3 个内显

子 5 个外显子, 其中两个外显子上含有编码 IGF-1 蛋白的序列, IGF-1 的 mRNA 存在自身变异, 即由第 3 和第 4、第 5 外显子分别拼接而成 A、B 两种。

IGF-1 受体与胰岛素受体家族同源, 有 50% 氨基酸序列相似, IGF-1 通常通过受体才能发挥作用^[4]。该受体由两个 α 亚单位和两个 β 亚单位组成, α 亚单位位于膜外, 有与 IGF-1 肽结合的位点, β 亚单位位于膜内, 完成透膜信号, 且具有酪氨酸蛋白激酶活力。

2 IGF-1 的分析与检测

随着科技的不断发展, IGF-1 的检测手段也不断更新。目前检测方法有放免法, 酶免法, 化学发光免疫法, 色谱法以及色谱-质谱联用技术, 表面等离子体共振传感器等方法。其中临床常用的主要是前三种。具有简单方便, 灵敏度、准确度较高等优点。但是 IGF-1 的内源性和外源性尚无有效方法区分。因此, 发展灵敏度更高、检测速度更快、高通量、高准确度的 IGF-1 检测方法值得期待。

3 IGF-1 的检测与临床意义

3.1 IGF-1 与乳腺癌细胞放射增敏作用 胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)在多种肿瘤中存在过表达, 并与肿瘤细胞增殖、存活、侵袭及转移密切相关^[5-6]。研究表明 IGF-1R 的表

达与肿瘤放射抗拒相关^[7]。放射敏感性不高是制约疗效的原因之一,多条生存相关信号传导路径参与调控放射敏感性^[8]。IGF-1R 属于跨膜酪氨酸激酶受体,通过与其配基 IGF1 结合,活化 2 条重要的下游信号传导路径。IGF-1R 过表达与肿瘤生存增加、凋亡减少、放疗抵抗密切相关^[9]。总之,阻断 IGF-1R 可增加乳腺癌细胞的放射敏感性^[10]。

3.2 FIGF-1 与慢性阻塞性肺疾病 慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者常存在体质量、体质量指数、大腿围及清蛋白水平降低,有报道称某些体质量逐渐减轻的 COPD 患者与 COPD 的急性发作存在相关性。IGF-1 可促进气道上皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞增生、分化,并可促进细胞外基质成分增多,促进胶原沉积,从而促进气道重塑。IGF-1 主要通过 IGF-1 结合蛋白发挥作用,循环中 IGFBP 升高可使游离的 IGF-1 水平降低。COPD 患者存在 IGF-1 显著降低,CRP 显著升高。对于 COPD 急性发作期者 IGF-1 降低尤为明显。如治疗后 IGF-1 水平未正常,提示其异常可能持续更长的时间,进一步研究 IGF-1 在 COPD 急性发作期的作用^[11-14]。

3.3 IGF-1 与乳腺癌 IGF-1 与胰岛素结构上同源,使其具类胰岛素作用。IGF-1 是强有力的有丝分裂促进剂,借其受体发挥作用,能刺激 RNA、DNA 的合成及细胞增殖上调细胞周期蛋白 D1 表达,从而加速细胞从 G1 期向 S 期过渡。IGF-1 的含量可能与肿瘤的发生发展有关,有报道,乳腺癌、肺癌等均可出现 IGF-1 增高,乳腺癌恶性表型与 IGF-1 相关,IGF-1 水平与乳腺癌的死亡率显著相关。IGF-1 检测方便可作为预测乳腺癌发生及预后病死率的肿瘤血清标志物^[15-16]。

3.4 IGF-1 与胎儿生长 胎儿生长受限(FGR)是产科常见并发症,是引起围产儿死亡和围产儿病率升高的原因。IGF 系统在胎儿生长发育调节中发挥作用,FGR 胎盘中 IGF-1R 及 IRS-1 表达水平明显降低,提示胎盘组织中 IGF-1R 及 IRS-1 表达在胎儿生长发育中发挥重要作用^[17-18]。

3.5 IGF-1 与脑膜瘤 脑膜瘤是一种慢性生长的良性肿瘤,主要起源于颅内蛛网膜帽状细胞,含有蛛网膜成分的任何地方均可发生。目前关于脑膜瘤生长机制的研究中认为其在脑膜瘤中表达与否和脑膜瘤的发生发展有关系。IGF-1 通过自分泌或旁分泌环路参与了脑膜瘤细胞的增殖和分化。可将 IGF-1 作为促进脑膜瘤不断生长并向恶性转化的重要促成因子之一^[19-20]。

3.6 IGF-1 与慢性肾脏病糖皮质激素性骨质疏松 糖皮质激素(GCs)是目前慢性肾脏病最有效的治疗药物,但也是继发性骨质疏松症的首因。由骨质疏松导致的脆性骨折其发生率、致残率、病死率很高。IGF-1 不仅是多种细胞促有丝分裂剂,而且还可能促进骨基质的合成和矿化,以自分泌和旁分泌的形式调节骨骼细胞的功能影响骨代谢^[21],它能减少骨胶原退化,增加骨质沉积,促进成骨细胞分化、成熟,促进骨生长^[22]。IGF-1 作为体内对骨形成和骨吸收均有作用的偶联剂,同时也是多种激素和因子调节骨代谢的核心因素。IGF-1 生物活性主要是通过游离 IGF-1 起作用,研究证明,血清 IGF-1 浓度与骨表面成骨细胞数目呈正相关^[23],如骨骼 IGF-1 mRNA 表达无差别的话,循环中的 IGF-1 水平对骨量的获得和维持起关键作用。

3.7 IGF-1 与阿尔茨海默症(AD) IGF-1 与 AD 及其认知功

能关系密切,AD 脑内存在 IGF-1 及 INS 两种信号系统的异常。其中 IGF-1 与中枢神经系统的关系存在双重性。作为神经营养因子它能延缓 AD。IGF-1 受体作为整个 INS 信号传导系统的起点和重要靶位,对下游信号的传导起着重要作用。因此如何避开 IGF-1 的不利影响,发挥其有利作用是以后研究的重点和难点^[24]。

IGF-1R 是 IGFs 功能的主要介导者,在细胞周期中,一旦细胞进入 G1 期,在其他生长因子缺乏的情况下 IGF1 可促使细胞增殖周期完成。IGF-1R 在恶性神经系统肿瘤、肝癌、肺癌、肾上腺皮质肿瘤及肺癌中均有高表达。IGF-1R 可直接作用于细胞,诱导分裂增殖,而细胞过度分裂增殖将大大增加肿瘤发生的概率。IGF-1R 由其配体激活,在细胞增殖方面起了如下作用:(1)可促有丝分裂;(2)是某些类型的细胞转化表型形成和保持的前提及肿瘤发生的必要条件;(3)可减少肿瘤细胞凋亡。IGF-1R 的胞内信号转导涉及众多信号通路及其他膜受体,是 IGF-1R 发挥生物学效应的关键。在许多肿瘤中 IGF-1R 均有高表达,与肿瘤的发生、发展及侵袭和转移密切相关^[25]。

4 小 结

总之,IGF-1 与恶性肿瘤、骨质疏松、糖尿病足溃疡风险、慢性阻塞性肺疾病、胎儿生长受限发病率、冠心病、胆管损伤瘢痕修复、原发性高血压、肌损伤组织中卫星细胞的表达、阿尔茨海默症等都有一定程度的关系,由于 IGF-1 对细胞增殖和凋亡的双重调节功能,以及它的异常伴随着肿瘤或多种慢性疾病倾向,因而,研究者充分利用这一因子,发挥其在病因研究及疾病诊治中的独特价值至关重要。另外其与很多疾病之间的关系与机制仍不清楚,需要更多的研究来明确其在疾病发生发展及治疗中的作用。

参考文献

- [1] 李瑞,潘玉琴,王书奎. 胰岛素样生长因子 2 的基因组印迹与疾病相关性研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(16): 1983-1984.
- [2] Bortvedt SF, Lund PK. Insulin-like growth factor 1: common mediator of multiple enterotrophic hormones and growth factors[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2012, 28(2): 89-98.
- [3] 于靳,周林玉. IGF-1 及其受体在泌尿系肿瘤中的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(6): 849-851.
- [4] Varewijck AJ, Janssen JA. Insulin and its analogues and their affinities for the IGF1 receptor[J]. Endocr Relat Cancer, 2012, 19(5): 63-75.
- [5] Shiratsuchi I, Akagi Y, Kawahara A, et al. Expression of IGF-1 and IGF-1R and their relation to clinicopathological factors in colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2011, 31(7): 2541-2545.
- [6] Kurmasheva RT, Houghton PJ. IGF-1 mediated survival pathways in normal and malignant cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1766(1): 1-22.
- [7] Allen GW, Saba C, Armstrong EA, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor signaling blockade combined with radiation[J]. Cancer Res, 2007, 67(3): 1155-1162.
- [8] Valerie K, Yacoub A, Hagan MP, et al. Radiation-induced cell signaling: inside-out and outside-in[J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(3):

789-801.

[9] Badzio A, Wynes MW, Dziadziuszko R, et al. Increased insulin-like growth factor I receptor protein expression and gene copy number in small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(12): 1905-1911.

[10] 李萍, 章青, 李兆斌, 等. 阻断胰岛素样生长因子-1 受体信号传导路径对人乳腺癌细胞放射增敏作用机制研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(1): 11-12.

[11] Ye M, Yu H, Yu W, et al. Evaluation of the significance of circulating insulin-like growth factor-1 and c-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(3): 1025-1035.

[12] Coskun F, Ege E, Uzaslan E, et al. Evaluation of thyroid hormone levels and somatomedin-C (IGF-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and relation with the severity of the disease[J]. *Tuberk Toraks*, 2009, 57(4): 369-375.

[13] Kythreotis P, Kokkini A, Avgeropoulou S, et al. Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *BMC Pulm Med*, 2009, 9(1): 11.

[14] 申璐璐, 宋亚茹, 赵卉, 等. 胰岛素样生长因子及组织蛋白酶 B 在慢性阻塞性肺疾病患者血浆中的表达及临床意义[J]. *当代医学*, 2012, 18(7): 112-113.

[15] Zhu C, Qi X, Chen Y, et al. PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 signaling pathways are involved in IGF-1-induced VEGF-C upregulation in breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(11): 1587-1594.

[16] Duggan C, Wang CY, Neuhaus ML, et al. Associations of insulin-like growth factor and insulin-like growth factor binding protein-3 with mortality in women with breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 7(10): 1002-1008.

[17] Forbes BE. Molecular mechanisms underlying insulin-like growth factor action; how mutations in the GH · IGF axis lead to short stature[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2011, 8(4): 374-381.

[18] 陈莉, 张艳, 张珠兰. 血清中胰岛素样生长因子系统与早期自然流产相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(2): 169-170.

[19] Rohrmann S, Linseisen J, Becker S, et al. Concentrations of IGF-I and IGFBP-3 and brain tumor risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(10): 2174-2182.

[20] 武海龙, 高文生, 张宁, 等. IGF-1 表达与人脑膜瘤细胞增殖活性关系[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2012, 20(1): 66-69.

[21] Celiker R, Arslan S. Insulin-like growth factor-1 and growth hormone levels in osteoporotic and non-osteoporotic postmenopausal women[J]. *Rheumatol Int*, 2000, 19(6): 205-208.

[22] Wang S, Mu J, Fan Z, et al. Insulin-like growth factor 1 can promote the osteogenic differentiation and osteogenesis of stem cells from apical papilla[J]. *Stem Cell Res*, 2012, 8(3): 346-356.

[23] Kasukawa Y, Stabnov L, Miyakoshi N, et al. Insulin-like growth factor I effect on the number of osteoblast progenitors is impaired in ovariec-tomized mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(10): 1579-1587.

[24] 赵弘轶, 赵忠新, 黄流清. 胰岛素样生长因子-1 与阿尔茨海默病关系研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2011, 19(5): 534-538.

[25] 牛坚, 赵何伟, 郑苏文, 等. CD90 和胰岛素样生长因子 1 受体在原发性肝癌中的表达[J]. *中华普通外科杂志*, 2012, 27(2): 131-133.

(收稿日期: 2012-12-06)

• 综 述 •

间充质干细胞在防治同种异体组织器官移植免疫耐受方面的作用研究

杨 铮¹, 岳 波²综述, 杨 阳^{3,4△}, 李 臻^{5▲}审校

(1. 第四军医大学口腔医学系, 陕西西安 710032; 2. 西京医院耳鼻咽喉头颈外科, 陕西西安 710032; 3. 西京医院全军整形外科研究所, 陕西西安 710032; 4. 中国人民解放军第二五二医院烧伤整形科, 北京 100051; 5. 第四军医大学基础部组织胚胎学教研室, 陕西西安 710032)

关键词: 间充质干细胞; 移植, 同种; 器官移植; 免疫耐受

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.07.044

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)07-0850-03

间充质干细胞(MSCs)是一种具有自我更新和多向分化潜能的成体干细胞, 可被诱导成脂肪、骨、软骨、肌肉、神经和内皮细胞等多种组织细胞, 已成为再生医学、组织工程和人工器官研究的重要种子细胞^[1]。近年研究发现, MSCs 具有低免疫原性和免疫调节的特性, 能在体外大量扩增, 在组织器官移植可抑制树突状细胞(DC)成熟, 避免和减轻宿主免疫应答, 诱导特异性免疫耐受的形成, 而且还能通过分泌多种细胞因子, 改善造血微环境, 促进移植后造血功能的重建具有一定的作用^[2-5]。

1 MSCs 的来源、分布及免疫学特性

MSCs 起源于中胚层的间充质, 其形态与成纤维细胞相似, 主要分布于骨髓、肌肉、肝脏、脂肪、外周血、脐带血、胎盘、胎肺、胎肾等结缔组织和器官间质中^[6]。到目前为止, 仍未发现 MSCs 的特异性标志分子, 据国际细胞协会, MSCs 表达 CD73、CD90 和 CD105, 而不表达 CD45、CD34、CD14 以及 CD11b、CD79a、HLA-DR 等^[7]。同时, MSCs 表面仅表达中等量的 MHC-I 类分子, 不表达 MHC-II 类分子和共刺激分子, 如 CD40、CD80 和 CD86 等, 因此 MSCs 具有低免疫原性, 体外培养和体内输注均体现出“免疫逃避”的特性, 不引起 T 细胞

作者简介: 杨铮, 女, 在读本科, 主要从事免疫排斥及心肌保护基础研究。 △ 通讯作者, E-mail: yangmg@fmmu.edu.cn. ▲ 通讯作者, E-mail: zhenli@fmmu.edu.cn.