

胰岛素样生长因子对克罗恩病患者的临床意义

余强, 陆忠凯

■背景资料

克罗恩病存在肠黏膜代谢和免疫异常, 其发病机制尚不明确, 且诊断困难, 预后较差。胰岛素样生长因子具有促进细胞增殖、分化, 调节免疫及促进生长代谢等作用, 他与多种消化道疾病有关, 而他的这种调节细胞免疫、促进细胞增殖分化的作用与克罗恩病是否相关目前尚不明确。

余强, 陆忠凯, 南京医科大学附属苏州市立医院消化内科 江苏省苏州市 215002

作者贡献分布: 余强与陆忠凯对此文所作贡献均等; 此课题由余强与陆忠凯共同设计; 研究过程由余强与陆忠凯共同操作完成; 数据分析由余强与陆忠凯完成; 本论文写作由余强与陆忠凯完成。
通讯作者: 余强, 主治医师, 215002, 江苏省苏州市道前街26号, 南京医科大学附属苏州市立医院本部消化内科。

18912602331@189.cn

收稿日期: 2011-07-25 修回日期: 2011-08-30

接受日期: 2011-09-16 在线出版日期: 2011-09-18

Clinical significance of peripheral blood levels of insulin-like growth factor in patients with Crohn's disease

Qiang Yu, Zhong-Kai Lu

Qiang Yu, Zhong-Kai Lu, Department of Gastroenterology, Suzhou Municipal Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qiang Yu, Department of Gastroenterology, Suzhou Municipal Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, 26 Daoqian Avenue, Suzhou 215002, Jiangsu Province, China. 18912602331@189.cn

Received: 2011-07-25 Revised: 2011-08-30

Accepted: 2011-09-16 Published online: 2011-09-18

Abstract

AIM: To analyze the clinical significance of peripheral blood levels of insulin-like growth factor (IGF) in patients with Crohn's disease (CD).

METHODS: Fifty-four patients with CD were collected and divided into mild, moderate, and severe groups according to the severity of the disease. Enzyme-labeled chemiluminescent immunometric assay was used to detect peripheral blood levels of IGF-I and insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP3) in patients before and after standard treatment to assess their association with the severity of CD and therapeutic efficacy. Fifty healthy people were enrolled as controls.

RESULTS: The levels of IGF-I and IGFBP3 were significantly lower in the moderate and severe groups than in the control group (all $P < 0.05$) and decreased with the increase in clinical sever-

ity ($P < 0.05$). No significant difference was noted in the levels of IGF-I and IGFBP3 between the mild group and control group. However, the levels of IGF-I and IGFBP3 were significantly higher in patients with moderate or severe CD after treatment than before treatment (all $P < 0.05$). No significant difference was noted in the levels of IGF-I and IGFBP3 in patients with mild CD between before and after treatment.

CONCLUSION: Peripheral blood levels of IGF-I and IGFBP3 are useful to evaluate disease severity and therapeutic efficacy in patients with CD.

Key Words: Insulin-like growth factor; Crohn's disease; Insulin-like growth factor-binding protein 3

Yu Q, Lu ZK. Clinical significance of peripheral blood levels of insulin-like growth factor in patients with Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(26): 2790-2793

摘要

目的: 研究我国克罗恩病(CD)患者胰岛素样生长因子水平(IGF)的变化及临床意义。

方法: 收集54例CD患者的临床资料, 并根据临床严重程度分为轻(20例)、中(18例)、重(16例)3组。采用酶标化学发光免疫分析的方法分别检测轻、中、重各组CD患者规范性治疗前后的外周血IGF-I和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP3)的结果, 50例健康人群作为对照组, 分析外周血IGF-I和IGFBP3对CD的临床意义。

结果: (1)中重度CD患者外周血IGF-I值分别为 $104.78 \mu\text{g/L} \pm 16.28 \mu\text{g/L}$ 和 $77.50 \mu\text{g/L} \pm 12.46 \mu\text{g/L}$, IGFBP3值分别为 $2.83 \text{ mg/L} \pm 1.02 \text{ mg/L}$ 和 $1.93 \text{ mg/L} \pm 0.65 \text{ mg/L}$, 均较正常对照组明显减低, 并随着病情加重呈进行性下降(均 $P < 0.05$)。轻度组IGF-I及IGFBP3值较对照组也有所下降, 但无统计学差异; (2)中重度CD经治疗有效后IGF-I值分别为 $122.75 \mu\text{g/L} \pm 27.14 \mu\text{g/L}$ 和 $102.31 \mu\text{g/L} \pm 29.24 \mu\text{g/L}$, IGFBP3值分别为 $3.85 \text{ mg/L} \pm 0.92 \text{ mg/L}$ 和 $3.35 \text{ mg/L} \pm 1.35 \text{ mg/L}$, 均较治疗前明显升高($P < 0.05$)。轻度组

■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院消化内科; 白爱平, 副教授, 南昌大学第一附属医院消化内科

治疗有效后IGF-I及IGFBP3值较治疗前也有所升高, 但无统计学差异。

结论: IGF-I和IGFBP3有助于评估CD病情的严重程度及治疗效果, 并可能对CD急慢性病情的转换具有一定提示作用。

关键词: 胰岛素样生长因子; 克罗恩病; 胰岛素样生长因子结合蛋白-3

余强, 陆忠凯. 胰岛素样生长因子对克罗恩病患者的临床意义. 世界华人消化杂志 2011; 19(26): 2790-2793
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2790.asp>

0 引言

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)与多种消化系统疾病(如胃肠道疾病、肝硬化、肝癌、胰腺疾病等)有关^[1-3]。他可促进细胞增殖、分化, 调节免疫及促进生长代谢等作用^[4]。克罗恩病(Crohn's disease, CD)是以非特异性炎症反应为特征的炎症性肠病, 存在肠黏膜代谢和免疫异常。而IGF与CD的研究较少, 他们的相关性尚不明确, 本研究主要探讨CD患者IGF水平的变化及其临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选取我院自2007-01/2010-12来我院住院或门诊确诊的CD患者共54例, 其中男29例, 女25例, 中位年龄32(17-61)岁。同时选取50名体检健康人作为对照组。根据CD病情严重程度分轻、中、重3个亚组(其中轻度20例、中度18例、重度16例), 经规范治疗后均得到临床缓解。诊断标准参考中华医学会消化病学分会对炎症性肠病诊治规范的共识意见^[5], 其中排除合并有其他自身免疫性疾病如哮喘、类风湿性关节炎及系统性红斑狼疮等患者, 病情严重程度分组参考简化的克罗恩病活动性指数(Harvey-Bradshaw指数, 简称H-B指数)^[6]。分析各组治疗前后IGF-I和IGFBP3的变化, 探讨其在CD临床诊治中的意义。

1.2 方法 采用酶标化学发光免疫分析的方法, 使用MMULITE/IMMULITE 1000 IGF-I/IGFBP3分析系统(西门子, 德国)检测。具体方法: 先分别抽取每个患者治疗前后外周血约5 mL, 凝固后给予快速离心备样, -80 °C保存待测。使用上述分析系统按系统说明检测并记录各组治疗前后及对照胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth fac-

tor, IGF-I)和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor-binding protein 3, IGFBP3)的值, 同时分别收集其临床资料分析其临床特点, 探讨分析其与CD临床特征的相关性及临床意义。

统计学处理 所有数据均以mean±SD表示, 使用SPSS13.0软件进行统计分析, 组内资料比较采用两独立样本的*t*检验。组间资料比较采用方差分析(ANOVA), *P*<0.05为具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组CD治疗前后IGF-I的变化 50例对照组IGF-I为156.26 μg/L±18.62 μg/L。与对照组相比, CD患者中、重组IGF-I明显下降, 分别为104.78 μg/L±16.28 μg/L和77.50 μg/L±12.46 μg/L, 随着病情加重呈进行性降低趋势(*P*<0.05)。但轻症组与对照组相比无统计学意义。经治疗后中重度组IGF-I较治疗前明显增高, 分别为122.75 μg/L±27.14 μg/L和102.31 μg/L±29.24 μg/L, 有统计学差异(*P*<0.05)。轻症组治疗后IGF-I亦有所升高, 但无统计学差异(表1)。

2.2 各组CD治疗前后IGFBP3的变化 50名对照组IGFBP3为4.88 mg/L±0.65 mg/L。与对照组相比, CD患者中、重组IGFBP3明显下降, 分别为2.83 mg/L±1.02 mg/L和1.93 mg/L±0.65 mg/L, 随着病情加重呈进行性降低趋势(*P*<0.05)。但轻症组与对照组相比无统计学意义。经治疗后中重度组IGFBP3较治疗前明显增高, 分别为3.85 mg/L±0.92 mg/L和3.35 mg/L±1.35 mg/L, 有统计学差异(*P*<0.05)。轻症组治疗后IGFBP3亦有所升高, 但无统计学差异(表1)。

3 讨论

IGF与多种消化系疾病有关, 如胃肠道肿瘤、肝脏、胰腺疾病等。它具有促进细胞增殖、分化, 参与组织生长及合成代谢、调节免疫、抑制细胞凋亡等作用, 但与CD的相关性报道较少。CD是一种以肠道黏膜代谢及免疫异常为特征的炎症性肠病, 发病机制尚未完全明确。本研究探讨胰岛素样生长因子与CD的关系及其在CD临床诊治中的价值。

IGF-I是胰岛素样生长因子家族中研究较多的因子之一, 由70个氨基酸组成的单链多肽, 循环中的IGF-I主要来源于肝脏。Eivindson等^[7]研究了50例CD患者与IGF-I的相关性, 研究发现IGF-I与反映CD疾病特征的CRP及血浆白蛋白相关,

■研发前沿

国外有少量报道CD患者胰岛素样生长因子发生变化, 认为他与CD存在一定的相关性, 同时胰岛素样生长因子可促进原始骨髓细胞的增殖分化及巨噬细胞、中性粒细胞的活化, 抑制其凋亡的特性可能与CD免疫系统调节功能障碍有关, 这可能是CD今后研究的热点之一。

■相关报道

Eivindson等研究发现IGF-I与反映CD疾病特征的CRP及血浆白蛋白相关。Flynn等研究发现缩窄性CD平滑肌中IGF-I增高1.8-3.4倍, 内源性IGF-I能促进平滑肌细胞增生并减少凋亡。这表明胰岛素样生长因子与CD临床特征可能存在相关性, 但尚未明确。

■创新盘点

本研究对CD临床特征与胰岛素样生长因子的相关性进行研究,探讨一种新型的生物学指标与CD的关系,从而为临床诊治较为困难的CD提供一种新型的临床特征参考指标。

■应用要点

检测外周血IGF-I和IGFBP3水平对中重度克罗恩病的诊治提供了新的思路和理论依据。

表 1 CD患者治疗前后各组的IGF-I、IGFBP3变化情况 (mean ± SD)

检测项目		对照组(n = 50)	轻度(n = 20)	中度(n = 18)	重度(n = 16)
IGF-I(μg/L)	治疗前	156.26 ± 18.62	145.26 ± 27.55	104.78 ± 16.28 ^a	77.50 ± 12.46 ^b
	治疗后	156.26 ± 18.62	152.37 ± 30.25	122.75 ± 27.14 ^c	102.31 ± 29.24 ^c
IGFBP3(mg/L)	治疗前	4.88 ± 0.65	3.99 ± 1.15	2.83 ± 1.02 ^a	1.93 ± 0.65 ^b
	治疗后	4.88 ± 0.65	4.54 ± 1.42	3.85 ± 0.92 ^c	3.35 ± 1.35 ^c

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组; ^cP<0.05 vs 治疗前。

IGFBP3也与血浆白蛋白相关。此外Akobeng等^[8]研究发现活动期CD患儿IGF-I明显下降,且经4 wk的肠内营养后IGF-I无明显升高,补充谷氨酰胺亦不能有效提高IGF-I。这表明IGF-I及IGFBP3可能与CD存在一定相关性,而其具体机制尚不明确。

本研究中发现,CD患者的血浆IGF-I值较正常对照组明显下降,其中中重度CD患者随着病情的加重呈进行性下降趋势,且有统计学差异,但轻度CD组与对照组相比无统计学差异。CD本质上是一种自身免疫性疾病,而IGF-I与免疫系统具有互相调节作用。IGF-I可以促进原始骨髓细胞的增殖分化及巨噬细胞、中性粒细胞的活化,抑制其凋亡,并促进B淋巴细胞的增殖分化及免疫球蛋白的表达^[9],IGF-I的表达异常可能与CD免疫系统调节功能障碍密切相关。Konstantinos等^[10]研究了10例CD患者,结果发现IGF-I和IGFBP3明显降低,提示机体炎症反应与继发性GH抵抗有关,有可能是由炎症因子如IL-6诱发。免疫系统可以通过IL-6及TNF-α影响IGF-I的水平,降低IGF-I的活性^[11]。TNF-α抑制了IGF-I受体活化后细胞内信号转导的级联反应,使细胞周期停止^[12]。这表明过度炎症反应导致的大量炎症因子释放可能是中重度CD患者IGF-I下降的主要原因,同时也可能是机体反馈抑制过度炎症反应的表达方式之一,而轻度CD患者的炎症反应可能尚不足以抑制IGF-I的表达。血清中IGFBP3能直接影响着IGF-I的生物学活性,它能够阻止IGF-I与其受体结合,延长IGF-I在血液循环中的半衰期、调节IGF-I从血管内向血管外跨膜转运^[13]。本研究发现随着CD严重程度的加重IGFBP3下降越明显,但轻度CD的IGFBP3与对照组无统计学差异,由此看出,IGF-I和IGFBP3水平在一定程度上能反映出CD的严重程度,可作为临床参考。

IGF-I的促细胞增殖、抑制细胞凋亡的作

用对CD是否有治疗作用目前尚不明确。Howarth^[14]等曾使用IGF-I治疗结肠炎的动物模型,发现IGF-I治疗组结肠上皮杯状细胞增加76%,固有层分泌肿瘤坏死因子的细胞减少,因而认为IGF-I对结肠上皮具有修复作用,并可抑制黏膜及黏膜下层的炎症反应。宁月季等^[15]研究发现IGF-I可以通过作用于大鼠结肠平滑肌细胞的IGF-I受体从而刺激大鼠结肠平滑肌细胞内干细胞因子的表达,表明IGF-I介导结肠的代谢增生可能发生在干细胞水平。本研究中发现,经规范性治疗后症状缓解的CD患者IGF-I及IGFBP3均较治疗前明显升高,这也同样提示可能是对CD具有治疗作用的生长因子,活动期CD如果出现IGF-I及IGFBP3较前升高可能提示病情有所好转,并可作为临床评估CD治疗疗效的参考指标之一,同时也为CD的治疗提供了一个新的方向。但慢性持续性CD尤其是缩窄性CD亦可能与IGF-I的增高有关,研究表明^[16,17]缩窄性CD平滑肌中IGF-I增高1.8-3.4倍,内源性IGF-I能促进平滑肌细胞增生并减少凋亡。而内源性IGFBP3可使胶原蛋白过度表达从而导致纤维化和狭窄。故IGF-I及IGFBP3水平增高在活动期病情缓解或病情的迁延不愈中的意义还需进一步研究。

总之,IGF-I及IGFBP3可能有助于评估CD临床病情严重程度和治疗效果,并可能对CD急慢性病情的转换具有一定提示作用。由于IGF的调节是一个复杂的网络调节过程,同时本研究的样本量有限,IGF的临床价值还需进一步的研究。

4 参考文献

- Castilla-Cortazar I, Garcia M, Quiroga J, Diez N, Diez-Caballero F, Calvo A, Diaz M, Prieto J. Insulin-like growth factor-I reverts testicular atrophy in rats with advanced cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 592-600
- Stuver SO, Kuper H, Tzonou A, Lagiou P, Spanos E, Hsieh CC, Mantzoros C, Trichopoulos D. Insulin-like growth factor 1 in hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancer in men. *Int J Cancer* 2000; 87: 118-121

- 3 Nedić O, Malenković V, Nikolić JA, Baricević I. Insulin-like growth factor I (IGF-I) as a sensitive biomarker of catabolism in patients with gastrointestinal diseases. *J Clin Lab Anal* 2007; 21: 335-339
- 4 Frank SJ. Growth hormone, insulin-like growth factor I, and growth: local knowledge. *Endocrinology* 2007; 148: 1486-1488
- 5 中华医学会消化病学分会. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *中华消化杂志* 2007; 27: 545-550
- 6 Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514
- 7 Eivindson M, Grønbaek H, Skogstrand K, Thorsen P, Frystyk J, Flyvbjerg A, Dahlerup JF. The insulin-like growth factor (IGF) system and its relation to infliximab treatment in adult patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 464-470
- 8 Akobeng AI, Clayton PE, Miller V, Hall CM, Thomas AG. Low serum concentrations of insulin-like growth factor-I in children with active Crohn disease: effect of enteral nutritional support and glutamine supplementation. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1422-1427
- 9 French RA, Broussard SR, Meier WA, Minshall C, Arkins S, Zachary JF, Dantzer R, Kelley KW. Age-associated loss of bone marrow hematopoietic cells is reversed by GH and accompanies thymic reconstitution. *Endocrinology* 2002; 143: 690-699
- 10 Katsanos KH, Tsatsoulis A, Christodoulou D, Challa A, Katsaraki A, Tsianos EV. Reduced serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 levels in adults with inflammatory bowel disease. *Growth Horm IGF Res* 2001; 11: 364-367
- 11 Pagani S, Meazza C, Travaglini P, Moretta A, Bozzola M. Effect of growth hormone therapy on the proinflammatory cytokine profile in growth hormone-deficient children. *Eur Cytokine Netw* 2005; 16: 65-69
- 12 Shen WH, Yin Y, Broussard SR, McCusker RH, Freund GG, Dantzer R, Kelley KW. Tumor necrosis factor alpha inhibits cyclin A expression and retinoblastoma hyperphosphorylation triggered by insulin-like growth factor-I induction of new E2F-1 synthesis. *J Biol Chem* 2004; 279: 7438-7446
- 13 Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 505-518
- 14 Howarth GS, Xian CJ, Read LC. Insulin-like growth factor-I partially attenuates colonic damage in rats with experimental colitis induced by oral dextran sulphate sodium. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 180-190
- 15 宁月季, 张蔚, 成家飞, 李学良, 王美峰, 林琳. 胰岛素样生长因子I对大鼠结肠平滑肌细胞中干细胞因子表达的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 34: 3502-3506
- 16 Flynn RS, Murthy KS, Grider JR, Kellum JM, Kuemmerle JF. Endogenous IGF-I and alphaVbeta3 integrin ligands regulate increased smooth muscle hyperplasia in stricturing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 285-293
- 17 Flynn RS, Mahavadi S, Murthy KS, Grider JR, Kellum JM, Akbari H, Kuemmerle JF. Endogenous IGFBP-3 regulates excess collagen expression in intestinal smooth muscle cells of Crohn's disease strictures. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 193-201

■同行评价

本文设计较合理, 探讨了外周血 IGF-I 和 IGFBP3 水平与 CD 病情的严重程度及治疗效果, 结果显示 IGF-I 和 IGFBP3 水平与 CD 病情相关, 并可能对 CD 急性慢性病情的转换具有一定提示作用. 文章选题准确, 实验结果与结论具有一定的临床意义.

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库. 此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊, 并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求.

截至目前, 我国只有两本期刊被PMC收录. 《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊. 《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology*, WJG)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录, 全文免费向公众开放, 见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-03-26)