

胰岛素样生长因子结合蛋白作为衰老相关疾病生物标志物的研究进展*

杨书婷¹, 蒋廷旺^{2a}, 石志良^{2b}, 周国强^{1,2b} (1. 南京医科大学姑苏学院, 南京 211166; 2. 常熟市第二人民医院 a. 重点专科实验室, b. 胃肠外科, 江苏苏州 215500)

摘要: 衰老是细胞、组织和器官功能不可逆的衰退过程, 与多种衰老相关慢性疾病的发生和发展密切相关。在全球人口老龄化背景下, 早期诊断和监测衰老相关疾病, 对于实现健康老龄化具有重要意义。胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factor-binding proteins, IGFbps) 作为重要的分泌蛋白, 在调控衰老相关疾病中的作用逐渐被揭示, 展现出作为衰老及相关疾病生物标志物的巨大潜力。该文综述了 IGFbps 在衰老相关疾病中的临床应用价值和研究进展, 旨在为衰老相关疾病的预警、诊断和预后提供新的思路和方法。

关键词: 胰岛素样生长因子结合蛋白; 衰老; 疾病; 生物标志物

中图分类号: R446

文献标志码: A

机体衰老是一个涉及细胞、组织和器官的多因素复杂过程, 是许多慢性疾病的重要危险因素^[1]。随着高通量蛋白质组学、转录组学和表观基因组学等技术的发展应用, 衰老及相关慢性疾病的多种标志物引起了广泛关注, 这些标志物在预测疾病、评估药物反应和判断疾病预后方面发挥着关键作用^[2]。

胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factors, IGFs) 是机体调控生长和发育的重要生长因子, 而胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factor-binding proteins, IGFbps) 是同 IGFs 有高亲和力的蛋白质家族, 负责调节 IGFs 生物利用度并影响相关生物学功能^[3]。同时, IGFbps 还具备独立于 IGFs 的生物学功能, 可直接参与 DNA 修复并调节细胞功能^[4]。最新研究表明衰老机体和衰老细胞均可产生不同的 IGFbps 家族成员, 这些蛋白质可直接影响细胞衰老过程, 或作为衰老相关分泌型影响衰老微环境, 其循环水平与衰老相关疾病的发展密切相关^[5-7]。本文综述了 IGFbps 作为生物标志物在衰老及相关疾病中的重要性, 并探讨其在相关疾病的诊断、监测和治疗方面的潜在应用价值。

1 IGFbps 与衰老

IGFbps 是一类分泌蛋白, 广泛分布于血液、组织液和细胞内部, 可与 IGFs 及其他多种配体相互作用, 以 IGFs 依赖及非依赖途径发挥功能^[4]。诸多研究揭示, IGFbps 的水平受到衰老过程的影响, 并能影响细胞乃至整个机体的衰老状态。因此, 探究 IGFbps 在衰老过程中的作用, 对于开发预测和评估衰老及相关疾病的生物标志物具有重要意义。

1.1 IGFBP1 机体衰老时, 外周 B 细胞产生的肿瘤坏死因

子 α (tumor necrosis factor α , TNF α) 会促使 IGFBP1 循环水平上升^[8]。此外, 年龄相关的氧化应激通过激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 也可以上调 IGFBP1 的表达^[9]。这些研究揭示了 IGFBP1 受到衰老过程调控, IGFBP1 水平升高可能与免疫衰老过程中 TNF α 水平的变化有关, IGFBP1 具有作为衰老相关生物标志物的潜力。

1.2 IGFBP2 蛋白质组学分析显示, 血浆 IGFBP2 水平与年龄呈正相关^[5]。在银屑病患者中, 处于衰老状态的角质形成细胞异常表达和释放 IGFBP2, 细胞内异常表达的 IGFBP2 蛋白可以与细胞周期抑制蛋白 p21 相互作用并抑制细胞凋亡, 而释放到细胞外的 IGFBP2 蛋白则与 IGF1 相互作用抑制角质形成细胞过度增殖^[10]。此外, IGFBP2 的高表达可抑制肺泡 II 型上皮细胞的衰老及相关分泌表型^[11]。以上表明 IGFBP2 可以调控细胞衰老状态并影响相关疾病进展。

1.3 IGFBP3 IGFBP3 可抑制端粒酶活性从而诱导乳腺癌细胞衰老及衰老样表型^[12]。IGFBP3 还可通过上调磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路, 下调自噬信号通路影响人胚肺成纤维细胞衰老过程^[13]。IGFBP1 调控细胞衰老, 预示其可作为预测衰老与健康风险的生物标志物。

1.4 IGFBP4 蛋白质组学分析揭示, 人类及猴子血浆中 IGFBP4 水平随年龄显著升高^[14]。基因毒性应激激活前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)/PGE2 受体 2 (prostaglandin E2 receptor subtype 2, EP2)/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 信号通路, 诱导间充质干细胞 (mesenchymal stromal cells, MSCs) 释放 IGFBP4, 促进细胞衰老; 通过给小鼠腹腔

* 基金项目: 苏州医疗卫生科技创新项目 (SKY2021020)。

作者简介: 杨书婷, 1997 年生, 女, 住院医师, 硕士研究生, 主要从事胃肠道疾病研究工作。

通信作者: 周国强, 主任医师, E-mail: chowgq0568@163.com。

注射 IGFBP4 可加速其肺、心、肾细胞衰老,进一步证实了 IGFBP4 在衰老中的核心作用^[15]。因此,探究 IGFBP4 在衰老中的作用对于理解细胞衰老机制及发现衰老生物标志物至关重要。

1.5 IGFBP5 胸腺退化是衰老进程中免疫系统的重要变化之一,人类单细胞转录组测序揭示 IGFBP5 在衰老胸腺中显著上调^[16]。在 MSCs 的衰老过程中,IGFBP5 分泌增加,并通过旁分泌诱导健康 MSCs 衰老,此作用依赖于 IGFBP5 与视黄酸受体 (retinoic acid receptors, RARs) 及类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptors, RXRs) 的核内相互作用^[17]。而在胚胎小鼠成纤维细胞连续传代过程中,IGFBP5 下调并通过细胞外信号调节激酶 2 (extracellular signal regulated kinase 2, ERK2) 信号途径导致复制性衰老^[17]。进一步明确 IGFBP5 在衰老中的重要角色,可帮助胸腺退化和衰老的诊断。

1.6 IGFBP6 在骨细胞衰老进程中,衰老标志物 p16 和 p21 表达显著上调,同时伴随衰老相关异染色质的形成和 IGFBP6 分泌量的增加^[18]。这提示 IGFBP6 具备作为衰老生物标志物的潜力。

1.7 IGFBP7 RNA 测序显示 *IGFBP7* 基因在衰老睾丸中高表达,老年人类精浆蛋白和老年小鼠睾丸中 IGFBP7 蛋白表达亦增加,表明 IGFBP7 在睾丸衰老过程中起关键作用^[19]。在骨髓 MSCs 中,IGFBP7 显著上调去乙酰化酶 1 (sirtuin 1, SIRT1),诱导乙酰化修饰组蛋白 H3K36 (H3K36 acetylation, H3K36ac) 的去乙酰化并减少抑癌基因 *p21* 转录,从而抑制细胞衰老^[20]。IGFBP7 水平在衰老中的显著变化及其对衰老的调控作用表明其可作为生物标志物参与衰老评估。

2 IGFBP 与衰老相关疾病

IGFBPs 家族的 7 种蛋白质在衰老过程中发挥各自独特的功能,共同影响着衰老过程,这些蛋白质在动脉粥样硬化、神经退行性疾病、老年退化性眼病、老年退化性骨病、肌肉减少症以及肿瘤等衰老相关疾病的诊断、治疗监测以及预后评估中也具有重要价值。

2.1 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化涉及血管内脂质和复合糖类的异常沉积、纤维组织增生,年龄是其独立危险因素^[21]。IGFBPs 家族中多个成员与动脉粥样硬化进展紧密相关,其中循环 IGFBP1 水平与年龄及疾病严重程度呈正相关^[22];循环中 IGFBP2 促进斑块内巨噬细胞积聚,加剧病变^[23];低循环 IGFBP6 水平预示动脉粥样硬化斑块不稳,斑块稳定性的下降可增加主要心血管不良事件 (major adverse cardiac events, MACE) 风险^[24];研究还发现循环 IGFBP7 水平与 MACE 风险正相关^[25]。表明 IGFBP 可作为动脉粥样硬化诊断及 MACE 风险评估的生物标志物。

2.2 神经退行性疾病 衰老过程中相关细胞分子水平变化是多种神经退行性疾病的关键诱因,常导致严重的认知功能障碍^[26]。IGFBPs 家族成员与年龄相关的认知功能变化显示出密切的关联。胰岛素抵抗患者体内较高的循环 IGFBP1 水平与较好的认知功能相关^[27]。脑内 IGFBP5 蛋白

高表达也与认知功能的快速下降有关^[28]。而血液中高水平 IGFBP3 与晚年较好的认知状态相关^[29]。这些发现提示 IGFBP 或可作为神经退行性疾病的潜在生物标志物,助力疾病的早期发现和监测。

2.3 老年退化性眼病 衰老会损害视觉功能,老年性黄斑变性主要是由于视网膜色素上皮和光感受器的衰老所致,是老年人视力丧失的主因。研究发现,渗出性老年性黄斑变性患者房水中 IGFBP2 水平显著升高^[30];而新生血管性老年性黄斑变性患者的房水中 IGFBP7 水平下调^[31]。不同 IGFBP 家族成员在老年性黄斑变性患者中的表达差异显著,开发基于 IGFBP 的生物标志物,用于该疾病的早期诊断及病情监测具有重要意义。

2.4 老年退化性骨病 骨质疏松症是一种老年退化性骨病,以骨密度下降和骨组织微结构破坏为特征。在绝经后 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者中,血液中 IGFBP3 水平与骨密度呈正相关^[32]。老年性关节炎亦属老年退化性骨病,表现为关节软骨退变、骨质丢失、关节边缘骨刺及关节畸形。在骨关节炎患者的骨组织和成骨细胞中观察到 IGFBP3、IGFBP4 和 IGFBP5 的表达水平显著降低^[33]。强调了 IGFBP 在老年退化性骨病中的重要作用,检测 IGFBP 水平有助于该疾病的临床诊断。

2.5 肌肉减少症 衰老过程中,骨骼肌再生能力显著下降,研究证实 IGFBP 与肌肉再生能力紧密相关。在衰老小鼠及人类成肌细胞中,IGFBP5 蛋白的过表达能够减缓细胞衰老进程,并有效抑制细胞凋亡,同时影响其成肌潜能^[34]。此外,临床研究表明,循环 IGFBP1 水平与下肢最大肌力呈负相关^[35]。展现出 IGFBP 作为衰老相关性肌肉减少症预防及早期诊断潜在生物标志物的潜力。

2.6 肿瘤 衰老导致的基因组不稳定性与表观遗传改变是肿瘤形成的重要风险,IGFBPs 在衰老及肿瘤进程中均发挥关键作用^[36]。生物信息学分析显示,IGFBPs 家族成员在肿瘤中表达模式多样,与肿瘤特性及免疫环境相关,影响预后,实时荧光定量 PCR 显示,结直肠癌中 IGFBP6 表达降低;免疫组织化学亦证实胃癌中 IGFBP2 表达下调^[37]。此外,结直肠癌患者的循环 IGFBP1 水平显著升高,为影响总生存率的独立预后因素^[38]。这些发现凸显了 IGFBP 在肿瘤诊断和预后评估中的价值。

3 总结与展望

综上所述,IGFBPs 家族在衰老及相关疾病的诊断和监测中具有巨大应用潜力,具体内容见表 1。然而,在不同性别和疾病亚型的患者中,IGFBPs 水平及功能存在差异,细胞定位也影响其作用,这可能与 IGFBP 通过不同途径和机制发挥功能,以及其与免疫系统之间的相互作用有关,深入探究其作用机制对实现临床转化至关重要。总的来说,IGFBPs 作为衰老及衰老相关疾病生物标志物的临床应用前景广阔,有望在人类衰老及年龄相关疾病的诊断和监测方面取得突破性进展。

表 1 IGFbps 作为衰老相关疾病标志物

标志物	衰老相关调控通路	分布	衰老相关疾病中水平变化
IGFBP1	TNF α /IGFBP1 ^[8]	血液	动脉粥样硬化 \uparrow ^[22]
	IL-1 β /JNK/IGFBP1 ^[9]		年龄相关认知功能下降 \downarrow ^[27] 年龄相关肌力下降 \uparrow ^[35] 结直肠癌 \uparrow ^[38]
IGFBP2	IGFBP2/p21 ^[10]	房水 胃癌组织	老年性黄斑变性 \uparrow ^[30] 胃癌 \downarrow ^[37]
IGFBP3	IGFBP3/PI3K/Akt/mTOR ^[13]	血液 血液 骨组织	年龄相关认知功能下降 \downarrow ^[29] 年龄相关骨质疏松 \downarrow ^[32] 年龄相关骨关节炎 \downarrow ^[33]
IGFBP4	PGE2/EP2/PKA/IGFBP4 ^[15]	骨组织	年龄相关骨关节炎 \downarrow ^[33]
IGFBP5	IGFBP5-RARs/RXR α ^[7]	脑组织	年龄相关认知功能下降 \uparrow ^[28]
IGFBP6	IGFBP5/ERK2 ^[17]	骨组织	年龄相关骨关节炎 \downarrow ^[33]
	-	血浆 结直肠癌组织	斑块不稳定型动脉粥样硬化 \downarrow ^[24] 结直肠癌 \downarrow ^[37]
IGFBP7	IGFBP7/SIRT1/H3K36ac/ p21 ^[20]	血清 房水	动脉粥样硬化相关 MACE \uparrow ^[25] 老年性黄斑变性 \downarrow ^[31]

注: MACE(major adverse cardiac events), 主要心血管不良事件; \uparrow 代表标志物水平上调; \downarrow 代表标志物水平下调。

4 参考文献

[1] Tian YE, Cropley V, Maier AB, *et al.* Heterogeneous aging across multiple organ systems and prediction of chronic disease and mortality[J]. *Nat Med*, 2023, 29(5): 1221-1231.

[2] Moqri M, Herzog C, Poganik JR, *et al.* Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions[J]. *Cell*, 2023, 186(18): 3758-3775.

[3] Stuard WL, Titone R, Robertson DM. The IGF/insulin-IGFBP axis in corneal development, wound healing, and disease[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 24.

[4] LeRoith D, Holly JMP, Forbes BE. Insulin-like growth factors: Ligands, binding proteins, and receptors[J]. *Mol Metab*, 2021, 52: 101245.

[5] Evans DS, Young D, Tanaka T, *et al.* Proteomic analysis of the senescence-associated secretory phenotype: GDF-15, IGFBP-2, and cystatin-C are associated with multiple aging traits[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2024, 79(3): glad265.

[6] Hwang HJ, Kim N, Herman AB, *et al.* Factors and pathways modulating endothelial cell senescence in vascular aging[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10135.

[7] Alessio N, Aprile D, Peluso G, *et al.* IGFBP5 is released by senescent cells and is internalized by healthy cells, promoting their senescence through interaction with retinoic receptors[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 122.

[8] Dowery R, Benhamou D, Benchetrit E, *et al.* Peripheral B cells repress B-cell regeneration in aging through a TNF- α /IGFBP-1/IGF-1 immune-endocrine axis[J]. *Blood*, 2021, 138(19): 1817-1829.

[9] Rutkute K, Nikolova-Karakashian MN. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 expression during aging[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(2): 263-269.

[10] Mercurio L, Lulli D, Mascia F, *et al.* Intracellular Insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP2) contributes to the senescence of keratinocytes in psoriasis by stabilizing cytoplasmic p21

[J]. *Aging*, 2020, 12(8): 6823-6851.

[11] Chin C, Ravichandran R, Sanborn K, *et al.* Loss of IGFBP2 mediates alveolar type 2 cell senescence and promotes lung fibrosis[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(3): 100945.

[12] Kwon A, Chae HW, Lee WJ, *et al.* Insulin-like growth factor binding protein-3 induces senescence by inhibiting telomerase activity in MCF-7 breast cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 8739.

[13] Hong S, Kim MM. IGFBP-3 plays an important role in senescence as an aging marker[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018, 59: 138-145.

[14] Wang H, Zhu XQ, Shen JY, *et al.* Quantitative iTRAQ-based proteomic analysis of differentially expressed proteins in aging in human and monkey[J]. *BMC Genomics*, 2019, 20(1): 725.

[15] Alessio N, Squillaro T, di Bernardo G, *et al.* Increase of circulating IGFBP-4 following genotoxic stress and its implication for senescence[J]. *Elife*, 2020, 9: e54523.

[16] Yang XJ, Chen XC, Wang W, *et al.* Transcriptional profile of human thymus reveals IGFBP5 is correlated with age-related thymic involution[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1322214.

[17] Nojima I, Hosoda R, Toda Y, *et al.* Downregulation of IGFBP5 contributes to replicative senescence via ERK2 activation in mouse embryonic fibroblasts[J]. *Aging*, 2022, 14(7): 2966-2988.

[18] Xu LS, Wang YY, Wang JP, *et al.* Radiation-induced osteocyte senescence alters bone marrow mesenchymal stem cell differentiation potential via paracrine signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9323.

[19] He JX, Li JD, Li YQ, *et al.* Single-cell transcriptomics identifies senescence-associated secretory phenotype (SASP) features of testicular aging in human[J]. *Aging*, 2024, 16(4): 3350-3362.

[20] Li XY, Feng L, Zhang CM, *et al.* Insulin-like growth factor binding proteins 7 prevents dental pulp-derived mesenchymal stem cell senescence via metabolic downregulation of p21[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(11): 2218-2232.

- [21] Ma S, Fan L, Cao F. Combating cellular senescence by sirtuins: implications for atherosclerosis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(7): 1822-1830.
- [22] Wu XJ, Zheng W, Jin P, *et al.* Role of IGFBP1 in the senescence of vascular endothelial cells and severity of aging-related coronary atherosclerosis[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(5): 1921-1931.
- [23] Wang W, Ye J, Xu L, *et al.* The effects of IGF-1 and IGFBP-2 treatments on the atherosclerosis in the aorta and the coronary arteries of the high cholesterol diet-fed rabbits[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127: 111409.
- [24] Liu YD, Huan W, Wu JJ, *et al.* IGFBP6 is downregulated in unstable carotid atherosclerotic plaques according to an integrated bioinformatics analysis and experimental verification[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(10): 1068-1085.
- [25] Szyszkowska A, Barańska S, Sawicki R, *et al.* Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7)-new diagnostic and prognostic marker in symptomatic peripheral arterial disease? -pilot study[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5): 712.
- [26] Gonzales MM, Garbarino VR, Pollet E, *et al.* Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(10): e158453.
- [27] 梁兴伦, 朱敏洁, 李琛, 等. 从胰岛素抵抗角度探讨化痰解毒法治疗轻度认知功能障碍的临床疗效研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(13): 1642-1647.
- [28] Kim N, Yu L, Dawe R, *et al.* Microstructural changes in the brain mediate the association of AK4, IGFBP5, HSPB2, and ITPK1 with cognitive decline[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 84: 17-25.
- [29] Salzmann A, James SN, Williams DM, *et al.* Investigating the relationship between IGF-I, IGF-II, and IGFBP-3 concentrations and later-life cognition and brain volume[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(6): 1617-1629.
- [30] Cha DM, Woo SJ, Kim HJ, *et al.* Comparative analysis of aqueous humor cytokine levels between patients with exudative age-related macular degeneration and normal controls[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(10): 7038-7044.
- [31] Zhu ST, Wang H, Zhang ZH, *et al.* IGFBP-rp1-silencing promotes hypoxia-induced angiogenic potential of choroidal endothelial cells via the RAF/MEK/ERK signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 4837-4847.
- [32] 虎静, 雷涛. IGF-1、IGFBP-3、TNF- α 对绝经后 2 型糖尿病骨质疏松疗效评价[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(12): 1774-1779.
- [33] Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(Suppl A): S34-S38.
- [34] Soriano-Arroquia A, McCormick R, Molloy AP, *et al.* Age-related changes in miR-143-3p: Igfbp5 interactions affect muscle regeneration[J]. *Aging Cell*, 2016, 15(2): 361-369.
- [35] Ramírez-Vélez R, Sáez De Asteasu ML, Martínez-Velilla N, *et al.* Circulating cytokines and lower body muscle performance in older adults at hospital admission[J]. *J Nutr Health Aging*, 2020, 24(10): 1131-1139.
- [36] López-Otín C, Pietrocola F, Roiz-Valle D, *et al.* Meta-hallmarks of aging and cancer[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(1): 12-35.
- [37] Liu YN, Shen SX, Yan ZW, *et al.* Expression characteristics and their functional role of *IGFBP* gene family in pan-cancer[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 371.
- [38] Huang BL, Wei LF, Lin YW, *et al.* Serum IGFBP-1 as a promising diagnostic and prognostic biomarker for colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 1839.

(收稿日期:2024-03-09)

(本文编辑:刘群)