

·基础研究·

生长激素 / IGF-1 对认知功能的影响 (综述)*

上官芳芳 施建农 @

【关键词】 IGF-1; 认知; 老年; 儿童; 生长激素缺乏症; 综述

中图分类号: B842.1、Q57.11 文献标识码: A 文章编号: 1000-6729(2007)08-00568-03

1 生长激素与 IGF-1 简介 生长激素 (Growth hormone, GH) 主要由脑垂体分泌, 可以促进脂肪酸代谢和氨基酸的吸收, 以及 DNA、RNA 和蛋白质的合成。胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1), 是一类介导合成代谢且具有 GH 样效应的细胞因子。血液中的 IGF-1 主要由肝脏合成, 年龄、性别、营养状况、激素等多种因素都能影响血清 IGF-1 浓度。在众多激素中, GH 对 IGF-1 的调节最重要。GH 通过肝脏 GH 受体促进肝脏 IGF-1 的合成释放, 而 IGF-1 反馈抑制垂体释放 GH。在正常脑组织中存在 GH 和 IGF-1 以及它们的受体。IGF-1 通过与 IGF-1R 结合发挥作用。通过冠脉灌注的方法, Reinhardt 等^[1]在大鼠实验中发现, 血液中来自肝脏的 IGF-1 可以穿过血脑屏障与脑内各处的 IGF-1R 结合。IGF-1R 主要分布在大脑皮质的表层和深层, 嗅球, 丘脑核和海马等处。在神经元的突触结构上存在 IGF-1R, 提示 IGF-1 可能参与了神经信号转导。此外, 脑组织内自身可以分泌少量的 GH 和 IGF-1, 它们都是在所在的局部发挥作用。脑内的 GH 和 IGF-1 及它们的受体的表达受 GH/IGF-1 轴以外因素的调节, 如糖皮质激素等。一些研究者推测某些 IGF-BPs (IGF-Binding Proteins, IGF 结合蛋白) 在个体发育的各个阶段的不同表达水平可能影响脑组织中 IGF-1 的合成。因此, 除了 GH/IGF-1 对生长发育的影响之外, GH/IGF-1 对中枢神经系统功能的影响也颇受关注。

2 血清 IGF-1 水平低对认知功能的影响

2.1 GH/IGF-1 在大脑老化过程中

的变化和对老年人认知功能的影响 在老化过程中, GH 分泌的峰值减小、血浆 IGF-1 的浓度降低是标志年老的最强有力最具特征性的内分泌变化。近年的研究表明, GH 对中枢神经系统的某些功能有益, 这些功能包括学习和记忆、心智机敏度 (mental alertness)、动机和工作记忆容量。随年龄发生的认知功能下降与血液中 GH 水平的进行性下降有关, 通过使用 GH 治疗可以减缓这种由于年龄而发生的认知功能下降。随着年龄的增长和由于神经系统变性疾病 (如 Alzheimer's 病) 而发生的认知缺陷可能也与 IGF-1 缺乏有关。在老化过程中 GH/IGF-1 除了本身浓度降低之外, 有研究发现, 随年龄的增长, 脑组织内 GH 和 IGF-1 的受体密度都有变化。一些研究结果显示在整个脑组织中 GH 受体的密度都随年龄增长而下降。另外一些研究还报道了在海马和皮质中 IGF-1R 的密度随年龄增长而降低。但 Chung 等发现在老龄鼠大脑皮质的 IF-III 层和 V-VI 层中的锥体细胞内, 以及海马 CA3 区中, IGF-1R 的密度都增加。

尽管 GH 和 IGF-1 的缺乏对处于老化过程中大脑的影响及其机制尚未完全了解, 而且有些研究结果相互矛盾, 但仍提示 GH/IGF-1 与大脑的老化有关。许多研究阐述了血清 IGF-1 水平与人类的认知功能可能相关。IGF-1/IGFBP-3 摩尔比率被认为可以反映有生物活性的 IGF-1 的数量。一项为期两年的前瞻性研究, 共有 186 名 55~80 岁的被试参加, 结果发现, 血清的高 IGF-1 浓度和高 IGF-1/IGFBP-3 比率与认知功能下降的减缓显著相关^[2]。Rollero 等在 22 名 65~86 岁的被试中的研究发现

血清 IGF-1 水平与简易智能状态检查 (MMSE) 得分直接相关^[3]。Morley 等研究了 22 名 20~84 岁的被试, 结果显示 IGF-1/GH 比率与视觉学习、听觉学习的能力都有显著相关^[4]。Aleman 等研究了一组 65~76 岁的老年被试, 发现其知觉运动测验成绩 (perceptual-motor performance)、信息加工速度两项指标都与 IGF-1 水平显著相关^[5]。在上述同一组被试中, Aleman 等还发现血清 IGF-1 水平与流体智力也显著相关, 流体智力的测量对于老化引起的认知功能改变很敏感^[6]。但也有些研究与上述研究的结果相反, 发现血清 IGF-1 水平与流体智力无关。例如, 在一项前瞻性的研究中^[7], 老年被试的 IGF-1 水平当低于 9.4nmol/l 时与认知水平低和认知功能显著下降有关; 血清低 IGF-1 水平特异性的与信息加工速度有关, 而与记忆、流体智力和 MMSE 分数不相关。该研究还发现老年被试中, 只有 IGF-1 水平最低的五分之一被试的 IGF-1 水平与低信息加工速度相关, 而 IGF-1 水平相对较高的另外五分之四被试没有这种效应, 这种明显的阈值效应说明 IGF-1 的水平只有低于一定阈值的时候才会对信息加工速度产生负面影响。前瞻性的研究资料显示更可能是低 IGF-1 水平起到使认知功能减退的作用, 而不是认知损害导致了低 IGF-1 水平。近期有研究表明, 总 IGF-1 和 IGF-1/IGFBP-3 的比例比游离 IGF-1 更能够预测老年人中的认知功能减退, 表明总 IGF-1 与认知功能的相关比游离 IGF-1 要高。Papadakis 等对 104 名健康老年人的研究也未能证实血清 IGF-1 水平与经年龄校正的认知功能之间的相关, 另外一些研究则未能

* 基金项目: 本研究得到国家自然科学基金项目 (30370489)、中国科学院知识创新工程重要方向性项目 (KSCXZ-SW-221) 和北京市重点实验室——首都师范大学《学习与认知实验室》经费资助支持。

中国科学院研究生院, 北京 100101 中国科学院心理研究所, 北京 100101 @通讯作者 Email: shijn@psych.ac.cn; liutr@psych.ac.cn

证实血清 IGF-1 水平与注意、流体智力或者记忆之间的相关。

GH 替代疗法和 IGF-1 替代疗法比上述研究用更现实的方法反映了 GH 和 IGF-1 对认知功能的作用。一项研究报道了对 60 岁以上女性被试进行一年的 IGF-1 治疗后, 血浆 IGF-1 水平上升至与较年轻的被试相同的水平, 而对名字-面孔记忆和单词表回忆任务的成绩没有改善。然而, 另外的研究发现接受了 6 个月 GH 治疗的老年男性 (平均年龄 75 岁) 在 Trails B 测验中的表现较对照组 (使用安慰剂) 有显著的改善。关于激素替代疗法的效果需要进一步验证。

2.2 生长激素缺乏症时 GH/IGF-1 对认知功能的影响 除了在老年化过程中的 IGF-1 水平会降低之外, 在一些病理情况下也会出现 IGF-1 水平降低。行为学研究发现, 正常小鼠随年龄发生记忆的减退, 但老年的 Ames 侏儒小鼠与年轻的正常或侏儒小鼠相比记忆保持能力并未减退^[8]。目前对于 GH 缺乏状态下 IGF-1 的作用有实验动物研究。国外已培育出了 Snell (dw), Ames (df) 和 Little (lit) 三个品系侏儒小鼠。目前已确认, 三种非等位隐性突变基因 (little, Snell 和 Ames) 能引起小鼠垂体前叶 GH (GH) 部分或全部分泌缺乏, 导致小鼠生长发育迟缓形成侏儒。其中 Ames 侏儒小鼠, 除 GH 严重缺乏外, 其他垂体前叶激素 (PRL、TSH、FSH 和 LH) 也均缺乏, 与人类全垂体功能低下侏儒非常相似^[9]。Ames 侏儒小鼠 (Prop 1df) 是首个被发现的寿命延长且机体老化延迟的哺乳类突变体。一对很明显的矛盾出现了, 那就是有研究表明血液中 GH/IGF-1 缺乏的 Ames 侏儒小鼠认知功能正常或改善, 但许多研究也显示 GH 和 IGF-1 的表达减少与认知功能障碍有关^[10]。在这些研究证据的基础上, 研究者们猜测, 在 Ames 侏儒小鼠中观察的结果可能是因为, 脑组织内自身分泌的 IGF-1 发挥了对神经元功能的保护作用, 而不是血液中的 IGF-1 在起作用。研究者观察了在海马齿状回中 GH 和 IGF-1 的表达, 并检测了齿状回中神经再生的情况。在哺乳类海马的齿状回, 整个成年阶段中都有神经再生过

程, 这在认知功能中有着重要的作用。多种营养因子, 包括 IGF-1, 都被证明可以参与调节海马中的神经再生。该研究通过溴脱氧尿苷 (BrdU) 标记法显示, 与正常对照组相比, 在成年侏儒小鼠中, 齿状回的新生细胞 (BrdU 阳性) 及新生神经元 (神经元细胞核抗原阳性且 BrdU 阳性) 数目都增多。在 Ames 侏儒小鼠, 尽管海马中 GH 表达受到严重的抑制, 但与正常对照组相比, 海马中 IGF-1 蛋白水平上调, 相应的 mRNA 的水平也较高。该研究结果提示, 海马组织中的 IGF-1 表达诱导海马中的神经再生增强, 而增强的神经再生过程可能有助于在这些长寿的小鼠中保持年轻时的认知功能。另一项研究的结果与上述研究相反, 在 Ames 侏儒小鼠 (血液中 GH 和 IGF-1 缺乏) 的海马中, GH 和 IGF-1 蛋白水平高而且相应的 mRNA 含量正常。另外, 在 Ames 侏儒小鼠中, 尽管血清中 IGF-1 水平极低, 但这些小鼠的突触小泡蛋白-突触素和突触结合蛋白水平正常, 暗示其突触的数目和突触结构是正常的。这些研究进一步支持了这样的结论, 即在 Ames 侏儒小鼠的海马组织或者可能在整个脑组织中并不真正的缺乏 IGF-1。这些观察结果都表明在 Ames 侏儒小鼠中, 局部脑组织来源的 GH 和 IGF-1 在保证神经元功能的正常发育以及改善由衰老引发的认知障碍的过程中都发挥着作用^[11]。该研究的结果表明在一些特定的脑区, 例如海马, 可能其自身可以分泌 GH 和 IGF-1, 这些部位的 GH 和 IGF-1 可能是独立于脑垂体的 GH 和外周血 IGF-1 的水平。鉴于 Ames 侏儒小鼠这种独特的激素状况, 以及最近报道的仅在肝脏敲除 IGF-1 的突变小鼠的生长发育几乎正常, 只是血清中 IGF-1 水平下降 ($>80\%$)^[12]。研究者推测局部分泌的 (在特定器官或者组织中) 激素可能比血液中的激素对在器官的生理功能的影响更显著。不过, 在小鼠大脑发育过程中如果缺乏 IGF-1 基因, 则可以使脑组织中细胞体积减小且突起和突触数目减少, 敲除了 IGF-1 基因的小鼠的脑体积小, 树突棘密度降低, 突触前蛋白-突触结合蛋白含量显著减少。提示在缺乏 IGF-1 的时

候突触减少。对于人类, 缺乏 IGF-1 基因则可能与智力低下有关。

3 GH/IGF-1 轴对中枢神经系统发育的影响

出生前后的生长发育不良与神经系统发育不良有关。以往的研究发现低出生体重的幼儿达到动作发展里程碑的时间较晚, Q 较低, 而且这种关联可能不受社会经济条件的影响, 在出生体重的整个曲线上都存在。还有许多研究发现由于出生后的生长发育迟缓和营养不良而导致身材矮小的个体, 在认知测验中得分较低而且学业成就较差^[13]。关于生长发育不良与神经系统发育不良的这种关联, 还没有找到确切的生物学基础。不过目前认为一个可能的机制是 GH/IGF-1 轴的作用。动物研究的结果显示 IGF-1 在大脑发育过程中发挥了重要的作用, 包括在神经元损伤后的神经保护、神经再生、髓鞘化、突触形成和树突分支形成等过程中的促进作用。因此有学者推测 IGF-1 可能是胎儿期生长发育情况与成年后的 Q 水平之间关联的中介因素。一些实验结果支持了上述的假设。在转基因小鼠中, 如果 IGF-1 过度表达, 则脑组织增重, 而如果去除 IGF-1 基因, 则脑组织重量减少。低出生体重儿在经过 GH 治疗后不仅生长发育得到改善, Q 也得到了提高^[14]。

Gunnell 等^[15]报道了在 547 名 7~8 岁白人儿童被试中, Q 分数与血液中的 IGF-1 水平呈正相关。IGF-1 水平每上升 100 ng/ml, Q 分数就升高 3.18 分 (95% CI=0.52~5.84)。相关的程度女孩比男孩高, 但在统计学上性别因素及 IGF-1 与 Q 的相关没有显著交互作用 ($P=0.49$)。Q 分数与 IGF-1 水平或者 IGF-1/IGFBP-3 比率都没有显著的相关。统计学分析还发现 IGF-1 与 Q 分数的相关局限于言语部分的分数 ($P=0.002$), 而与操作部分的分数相关不显著 ($P=0.45$)。另外, 通过 WOLD 测验发现 WOLD 测验的分数与女孩的 IGF-1 水平呈正相关 ($P=0.007$), 而与男孩的 IGF-1 水平相关不显著 ($P=0.90$)。David 等还对 5 岁年龄组的儿童 ($n=407$) 进行了相同的研究, 得到了与 7~8 岁年龄组中相似的结果, 发现

儿童的 IGF-1 水平与 WISC- 分数相关, IGF-1 水平每上升 100 ng/ml, Q 分数就升高 2.3 分 (95% CI = - 0.21 ~ 4.89; $P = 0.07$)。男女儿童中 IGF-1 与 Q 分数的相关程度相似, 而且同样是与言语分数相关显著 ($P = 0.02$), 与操作分数相关不显著 ($P = 0.60$)。该研究的结果支持了前文提到的假说, 即 IGF-1 在人类大脑发育中有重要的作用, 可能是出生体重/身长的比值与 Q 相关^[16]的生物学基础。

关于中年人的认知功能与死亡率的相关研究为 IGFs 在神经系统发育中的作用提供了间接的证据。研究报道儿童时期高 Q 的中年人总体死亡率低, 但是儿童时期高 Q 与某些癌症发病率高有关。另外的一些前瞻性研究通过对许多年前收集贮存的血液样本的分析发现血样中的高 IGF-1 水平与中年人的癌症患病风险增高有关^[17], 与心脏病患病风险下降有关^[18]。在中年人中发现的这种智力-疾病的相关和 IGF-1-疾病的相关的相似性提示 IGF-1 对 Q 和疾病风险的影响作用相似, 并可能有相似的作用机制。

4 结语 目前有大量的研究已经证实了生长激素和 IGF-1 与认知功能相关。推测使血液中的 GH/IGF-1 保持在较低水平可以延缓衰老, 而同时增加特定脑区中的 GH/IGF-1 可能可以改善甚至防止发生衰老相关的认知功能缺陷。在从胎儿期到老年阶段, 生长激素和胰岛素样生长因子都对认知功能发挥了不同程度的影响, 包括在生理性和病理性的各种情况。因此, 进一步在人群中研究 GH/IGF-1 轴如何在不同个体的发展过程中影响认知功能, 解释目前存在的一些相互矛盾的结果, 揭示其中的规律, 具有较高的学术价值和实用前景。

参考文献

- Reinhardt RR, Bondy CA. Insulin-like growth factors cross the blood-brain barrier. *Endocrinol*, 1994, 135: 1753 - 1761.
- Kahnij S, Janssen JA, Pols HA, et al. A prospective study on circulating insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and cognitive function in the elderly. *J. Clin Endocrinol. Metab*, 2000, 85: 4551 - 4555.
- Roller A, Murialdo G, Fonzi S, et al. Relationship between cognitive function, growth hormone and insulin-like growth factor I plasma levels in aged subjects. *Neuropsychobiol*, 1998, 38: 73 - 79.
- Morley JE, Kaiser F, Raum WJ, et al. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor I to growth hormone. *Proc Natl Acad Sci*, 1997, 94: 7537 - 7542.
- Aleman A., Verhaar HJ, De Haan EH, et al. Insulin-like growth factor-I and cognitive function in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84: 471 - 475.
- Aleman A, de Vries WR, Koppeschaar HP, et al. Relationship between circulating levels of sex hormones and insulin-like growth factor-I and fluid intelligence in older men. *Exp Aging Res*, 2001, 27, 283 - 291.
- Dik MG, Pluijm SMF, Jonker C, et al. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and cognitive decline in older persons. *Neurobiol Aging*, 2003, (24): 573 - 581.
- 耿介立. 胰岛素生长因子-1 与神经系统疾病. *脑与神经疾病杂志*, 2004, 2 (3): 232 - 234.
- Kranzler JH, Rosenbloom AL, Martinez V, Guevara-Aguirre J. Normal intelligence with severe insulin-like growth factor I deficiency due to growth hormone receptor deficiency: a controlled study in a genetically homogeneous population. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 1953 - 1958.
- Kinney-Forshee BA, Kinney NE, Steger RW, et al. Could a deficiency in growth hormone signaling be beneficial to the aging brain? *Physiol Behav*, 2004, 80 (5): 589 - 94.
- Sun LY, Al-Regaiey K, Michal M, et al. Local expression of GH and IGF-1 in the hippocampus of GH-deficient long-lived mice. *Neurobiol Aging*, 2005, (26): 929 - 937.
- Bartke A, Chandrashekar V, Dominici F, et al. Insulin-like growth factor I (IGF-1) and aging: controversies and new insights. *Biogerontol*, 2003, 4 (1): 1 - 8.
- Berkman DS, Lescano AG, Gilman R-H, et al. Effects of stunting, diarrhoeal disease, and parasitic infection during infancy on cognition in late childhood: a follow-up study. *Lancet*, 2002, 359: 564 - 571.
- Beck KD, Powell-Braxton L, Widmer HR, et al. Igf1 gene disruption results in reduced brain size, CNS hypomyelination, and loss of hippocampal granule and striatal parvalbumin-containing neurons. *Neuron*, 1995, 14: 717 - 730.
- Gunnell D, Miller LL, Rogers I, et al. Association of Insulin-like Growth Factor I and Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-3 With Intelligence Quotient Among 8- to 9-Year-Old Children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatrics*, 2005, 116: 681 - 686.
- van Pateren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, et al. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 5295 - 5302.
- Rehnan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*, 2004, 363: 1346 - 1353.
- Juul A, Scheike T, Davidsen M, et al. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation*, 2002, 106: 939 - 944.

责任编辑: 高文凤

2007 - 01 - 04 收稿, 2007 - 03 - 18 修回