

## 胰岛素样生长因子-1与癫痫相关性的研究进展

陈丹 崔鑫 张蓓 李亚军

710000 西安医学院第一附属医院神经内科

通信作者: 李亚军, Email: liyajun922@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.07.012

**【摘要】** 癫痫是神经系统常见疾病之一, 癫痫发作可导致脑损伤已被动物实验和临床观察证实。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是神经营养保护因子, 在中枢神经系统的生长、发育、分化、损伤后修复中起到重要作用, 然而它在癫痫发作中所起的作用存在争议, 现回顾目前IGF-1与癫痫相关研究, 对IGF-1与癫痫关系进行系统综述。

**【关键词】** 癫痫; 胰岛素样生长因子1; 脑损伤; 综述

**Research progress on the relationship between Insulin-like growth factor-1 and epilepsy** Chen Dan, Cui Xin, Zhang Bei, Li Yajun

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710000, China

Corresponding author: Li Yajun, Email: liyajun922@sina.com

**【Abstract】** Epilepsy is one of the common diseases of the nervous system. Brain injuries caused by seizures has been confirmed by animal experiments and clinical observations. Insulin-like growth factor-1(IGF-1) is a neurotrophic protective factor, which plays an important role in the growth, development, differentiation and repair of the central nervous system after injury. However, its role in seizures is controversial. This paper reviews the current research on IGF-1 and epilepsy, and discusses the relationship between IGF-1 and epilepsy based on a large number of literatures.

**【Key words】** Epilepsy; Insulin-like growth factor-1; Brain injuries; Review

癫痫是神经科仅次于脑血管病的第二大疾病, 可见于任何年龄、地区和种族人群中<sup>[1]</sup>。其临床特点为具有反复性、发作性和不可预测性等<sup>[2]</sup>。癫痫发作会导致脑损伤, 脑损伤又会诱发和加重癫痫, 形成恶性循环。经各种治疗后仍有部分癫痫患者反复发作, 对患者的身体和心理造成损害<sup>[1]</sup>。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是一种单链多肽激素, 已被证实具有神经保护作用<sup>[3]</sup>, 然而其在癫痫发病过程中所起的作用仍存在争议, 现对IGF-1与癫痫的相关研究作一综述。

### 一、IGF-1

IGF-1是一种含70个氨基酸的单链多肽激素, 相对分子质量为7 649<sup>[4]</sup>, 属于胰岛素样激素超家族, 这个家族包括胰岛素、IGF-1、IGF-2, 它们的三级结构和一级氨基酸序列相似, 但结合不同的受体对发育有不同的影响<sup>[5]</sup>。IGF-1几乎存在于机体所有的组织中, 可通过内分泌、自分泌、旁分泌形式产生, 循环中的IGF-1主要由肝脏合成和分泌, 但在嗅

球、大脑皮层、下丘脑、脑干和小脑等脑内多个部位IGF-1也有着持续低水平的表达<sup>[6]</sup>, 并且研究表明, 外周IGF-1可穿过血脑屏障进入中枢神经系统<sup>[5]</sup>。血液中的IGF-1大部分与胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGF-BPs)结合, 少数游离<sup>[6]</sup>。IGF-1的生物学特性是由IGF-1受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)介导的, 组织中的IGF-BPs通过阻止IGF-1与受体结合, 抑制其发挥生物学作用<sup>[7]</sup>。

IGF-1在神经系统的发育中起关键作用, 对大脑发育的许多阶段都有影响, 尤其是对神经系统的发育、细胞分化、可塑性和生存起着重要作用<sup>[8]</sup>。在体内和体外实验均观察到IGF-1可促进细胞的存活和新的神经元生成<sup>[9]</sup>。IGF-1与IGF-1R结合触发其构象变化, 导致酪氨酸自磷酸化和转磷酸化, 增加其酪氨酸激酶活性, 从而导致相关蛋白募集, 引起丝裂原活化蛋白激酶/Ras.Raf细胞外信号调节激酶(MAPK/Ras.Raf-ERK)通路、磷脂酰肌醇3激酶/

Akt/mTOR(PI3K/Akt)通路和Janus激酶/信号转导子与转录激活子(JAK/STAT)通路激活,从而影响神经形成、神经元存活和结构可塑性<sup>[10]</sup>。IGF-1的增殖效应通过RAF/MEK/ERK信号通路实现,而分化效应涉及PI3K/Akt通路<sup>[7]</sup>。另外IGF-1可以保护神经免受兴奋性毒性和氧化应激,发挥强大的抗凋亡作用<sup>[10]</sup>,并在体外刺激神经和少突胶质前体细胞的增殖、分化以及髓鞘的形成,以此对各类病理因素导致的脑损伤产生抵御作用。近期Yuan等<sup>[11]</sup>的研究结果提供了血清IGF-1促进脑生长的影像学证据,表明IGF-1可能是人类脑损伤的潜在治疗选择。

## 二、IGF-1与癫痫的相关性

研究显示,癫痫发作后IGF-1的表达增多,对癫痫发作后的神经损伤具有保护作用。Miltiadous等<sup>[12]</sup>研究了IGF-1对红藻氨酸诱导的大鼠海马变性的作用,结果显示海马内注射红藻氨酸导致广泛的细胞丢失,其中海马CA3区和CA4区的影响最重,并且在对侧海马也观察到细胞的丢失;而当IGF-1与红藻氨酸同时注射时神经损伤明显受到限制,在同侧只有CA3区观察到神经变性,对侧海马未观察到神经损伤,同时大鼠癫痫发作的严重程度减低,由此得出IGF-1可通过控制异常的电活动起到神经保护作用,可能具有治疗颞叶癫痫的前景。李文斌和龚亮<sup>[13]</sup>通过幼年大鼠癫痫持续状态模型,观察IGF-1在癫痫持续状态后的变化,结果显示癫痫持续状态后IGF-1的表达量上升,并且在颅内注射IGF-1后癫痫发作导致的脑损伤减轻。Chen等<sup>[14]</sup>研究发现,长期癫痫发作和重度癫痫,特别是颞叶癫痫,可能会干扰IGF-1信号转导,使患者血清IGF-1水平降低,从而导致癫痫患者自主神经功能障碍和脑自我调节功能受损。IGF-1在癫痫中的神经保护机制可能有以下4点:

1. 阻止L-型钙通道的开放:电压门控钙通道是调节神经元兴奋性的关键因素,神经元细胞内钙升高在癫痫活动的触发和传播中起着重要作用<sup>[15]</sup>,因此在各种类型癫痫的发病机制中起着核心作用。在一项研究中,癫痫患者切除的脑组织和癫痫动物模型标本中电压依赖钙通道亚基的变化证实钙通道可能参与了癫痫的发病过程<sup>[16]</sup>。研究发现IGF-1能抑制实验大鼠松果体细胞L-型钙离子通道<sup>[17]</sup>,由此可推测IGF-1可能通过阻止L-型钙通道的开放阻止钙离子的内流,从而保护神经元和胶质细胞,抑制癫痫的产生和发作。

2. 对抗兴奋性氨基酸毒性:兴奋及抑制性神经递质的失衡在癫痫的发病中起了重要作用,目前在 $\gamma$ -氨基丁酸、谷氨酸、5-羟色胺、门冬氨酸、甘氨酸等神经递质方面研究较多,其中 $\gamma$ -氨基丁酸、5-羟色胺是抑制性神经递质,谷氨酸、门冬氨酸、甘氨酸是兴奋性神经递质。在病毒诱发的颞叶癫痫小鼠模型中代谢性谷氨酸受体5可以减轻癫痫发作<sup>[18]</sup>。Eid等<sup>[19]</sup>用组织切片原位杂交的方法观察颞叶癫痫海马结构,证实了颞叶癫痫发作期间海马谷氨酸浓度升高与颞叶癫痫的病理生理机制相关。牛磺酸能够减轻兴奋性氨基酸对神经元损害<sup>[20]</sup>,而牛磺酸易被糖原合成酶-3磷酸化失去其功能。IGF-1可通过抑制糖原合成酶-3阻止牛磺酸磷酸化,从而减轻兴奋性氨基酸对神经元的损害<sup>[21]</sup>。另外,谷氨酸脱羧酶可促进谷氨酸转化为抑制性神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸,IGF-1可通过增强谷氨酸脱羧酶的活性使兴奋性氨基酸转化为抑制性氨基酸,保护神经元免受兴奋毒性损伤<sup>[21]</sup>。综上,推测IGF-1可通过对抗兴奋性氨基酸毒性减少癫痫的产生和发作。

3. 抑制一氧化氮合酶:一氧化氮是一种高脂溶性的气体,在中枢神经系统中广泛分布,对神经元起毒性作用<sup>[22]</sup>。癫痫发作后钙离子大量进入细胞内,导致钙超载,钙离子与钙调蛋白结合可激活i型一氧化氮合酶(i-Nitric oxide synthase, iNOS),使一氧化氮产生增加,损伤神经细胞<sup>[23]</sup>。有研究认为<sup>[24]</sup>,IGF-1可通过抑制iNOS活性,减少一氧化氮对神经细胞的损伤。

4. 抑制神经细胞凋亡:癫痫发作可导致神经细胞凋亡,有研究发现耐药癫痫病理过程伴随着凋亡蛋白含量的增加,这可能是神经元死亡的原因<sup>[25]</sup>。癫痫发作导致神经细胞凋亡的可能原因是癫痫发作后凋亡相关蛋白酶激活,以及多种自由基的大量产生<sup>[26]</sup>。IGF-1是一种神经营养和抗细胞凋亡的促生长因子。当IGF-1与其受体结合后,可触发下游信号通道,其中包括PI3K/Akt信号通路,该信号通路参与了细胞存活的调节,对抑制细胞凋亡、调节神经生长和相关的轴突生长是必不可少的<sup>[27]</sup>。由此推断IGF-1可能通过激活其下游的PI3K/Akt信号通路抑制细胞的凋亡。

然而,有研究发现IGF-1可能会诱发以及加重癫痫发作。Jiang等<sup>[28]</sup>在急性癫痫模型上发现在侧脑室注射IGF-1后提高IGF-1受体的信号传递,并且活体脑电图记录和局域场电功率谱分析表明注射

IGF-1后加重癫痫发作,注射IGF-1受体抑制剂后可减弱癫痫活动,并推测IGF-1可能通过IGF-1受体及其下游信号通路诱发癫痫发作。Song等<sup>[29]</sup>研究发现在脑损伤的早期IGF-1的表达有神经保护作用,但是长期暴露于IGF-1下会通过IGF-1受体下游信号通路诱发癫痫发作。

综上所述,由于癫痫的发病机制尚未完全明确,目前的治疗仍存在局限,部分患者的病情控制欠佳。需进一步研究明确IGF-1与癫痫的关系,以便通过检测癫痫患者血清IGF-1的浓度为癫痫的早期诊断、评价严重程度、早期干预治疗、预测预后等提供依据。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文构思与设计及撰写为陈丹,资料收集为陈丹、崔鑫,论文修订为张蓓,审校为李亚军

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy[J]. *Neurol Clin*, 2016, 34(4): 837-847. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.015.
- [ 2 ] Yang Y, Zhou M, Niu Y, et al. Epileptic Seizure Prediction Based on Permutation Entropy[J]. *Front Comput Neurosci*, 2018, 12: 55. DOI: 10.3389/fncom.2018.00055.
- [ 3 ] Levada OA, Troyan AS, Pinchuk IY. Serum insulin-like growth factor-1 as a potential marker for MDD diagnosis, its clinical characteristics, and treatment efficacy validation: data from an open-label vortioxetine study[J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 208. DOI: 10.1186/s12888-020-02636-7.
- [ 4 ] Levada OA, Troyan AS. Insulin-like growth factor-1: a possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder[J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2017, 16: 38. DOI: 10.1186/s12991-017-0161-3.
- [ 5 ] Costales J, Kolevzon A. The therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in central nervous system disorders[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 63: 207-222. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.01.001.
- [ 6 ] Szczęsny E, Slusarczyk J, Gęmbik K, et al. Possible contribution of IGF-1 to depressive disorder[J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(6): 1622-1631. DOI: 10.1016/S1734-1140(13)71523-8.
- [ 7 ] Lewitt MS, Boyd GW. The Role of Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins in the Nervous System[J]. *Biochem Insights*, 2019, 12: 1178626419842176. DOI: 10.1177/1178626419842176.
- [ 8 ] Lioutas VA, Alfaro-Martinez F, Bedoya F, et al. Intranasal Insulin and Insulin-Like Growth Factor 1 as Neuroprotectants in Acute Ischemic Stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(4): 264-275. DOI: 10.1007/s12975-015-0409-7.
- [ 9 ] Carlson SW, Saatman KE. Central Infusion of Insulin-Like Growth Factor-1 Increases Hippocampal Neurogenesis and Improves Neurobehavioral Function after Traumatic Brain Injury[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(13): 1467-1480. DOI: 10.1089/neu.2017.5374.
- [ 10 ] Mangiola A, Vigo V, Anile C, et al. Role and Importance of IGF-1 in Traumatic Brain Injuries[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 736104. DOI: 10.1155/2015/736104.
- [ 11 ] Yuan T, Ying J, Jin L, et al. The role of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in adult humans brain morphology[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(2): 1377-1396. DOI: 10.18632/aging.102688.
- [ 12 ] Miltiadous P, Stamatakis A, Stylianopoulou F. Neuroprotective effects of IGF-I following kainic acid-induced hippocampal degeneration in the rat[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2010, 30(3): 347-360. DOI: 10.1007/s10571-009-9457-4.
- [ 13 ] 李文斌, 龚亮. 胰岛素样生长因子-1对幼年大鼠癫痫持续状态的神经保护作用的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(22): 28-33. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2015.22.006.
- [ 13 ] Li WB, Gong L. Research of neuroprotection effect of IGF-1 on young rats after status epilepticus[J]. *Chin J Mod Med*, 2015, 25(22): 28-33.
- [ 14 ] Chen SF, Jou SB, Chen NC, et al. Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor 1 Are Associated With Autonomic Dysfunction and Impaired Cerebral Autoregulation in Patients With Epilepsy[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 969. DOI: 10.3389/fneur.2018.00969.
- [ 15 ] Steinlein OK. Calcium signaling and epilepsy[J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 357(2): 385-393. DOI: 10.1007/s00441-014-1849-1.
- [ 16 ] Xu JH, Tang FR. Voltage-Dependent Calcium Channels, Calcium Binding Proteins, and Their Interaction in the Pathological Process of Epilepsy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): pii: E2735. DOI: 10.3390/ijms19092735.
- [ 17 ] Chik CL, Li B, Karpinski E, et al. Insulin and insulin-like growth factor-I inhibit the L-type calcium channel current in rat pinealocytes[J]. *Endocrinology*, 1997, 138(5): 2033-2042. DOI: 10.1210/endo.138.5.5129.
- [ 18 ] Hanak TJ, Libbey JE, Doty DJ, et al. Positive modulation of mGluR5 attenuates seizures and reduces TNF- $\alpha$  + macrophages and microglia in the brain in a murine model of virus-induced temporal lobe epilepsy[J]. *Exp Neurol*, 2019, 311: 194-204. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.10.006.
- [ 19 ] Eid T, Lee TS, Wang Y, et al. Gene expression of glutamate metabolizing enzymes in the hippocampal formation in human temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(2): 228-238. DOI: 10.1111/epi.12008.
- [ 20 ] Maciejak P, Szyndler J, Turzyńska D, et al. The effects of group III mGluR ligands on pentylentetrazol-induced kindling of seizures and hippocampal amino acids concentration[J]. *Brain Res*, 2009, 1282: 20-27. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.05.049.
- [ 21 ] 刘薇, 张祥建. 胰岛素样生长因子-1神经保护作用的研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2008, 3(8): 597-602. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2008.08.012.
- [ 21 ] Liu W, Zhang XJ. Progress of Insulin-like Growth Factor-1 in Nerve Protection[J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2008, 3(8): 597-602.
- [ 22 ] Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function[J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 64(1): 51-68. DOI: 10.1016/S0301-0082(00)00044-7.
- [ 23 ] 耿明英, 程远, 许民辉. 神经递质与癫痫的发病机制[J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2006, 19(3): 188-192. DOI: 10.3969/j.issn.1008-2425.2006.03.020.
- [ 24 ] Schini VB, Catovsky S, Schray-Utz B, et al. Insulin-like growth

factor I inhibits induction of nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 1994, 74(1): 24-32. DOI: 10.1161/01.res.74.1.24.

[ 25 ] Sazhina TA, Sitovskaya DA, Zabrodskaia YM, et al. Functional Imbalance of Glutamate- and GABAergic Neuronal Systems in the Pathogenesis of Focal Drug-Resistant Epilepsy in Humans[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2020, 168(4): 529-532. DOI: 10.1007/s10517-020-04747-3.

[ 26 ] Lu J, Zhou N, Yang P, et al. MicroRNA-27a-3p Downregulation Inhibits Inflammatory Response and Hippocampal Neuronal Cell Apoptosis by Upregulating Mitogen-Activated Protein Kinase 4 (MAP2K4) Expression in Epilepsy: In Vivo and In Vitro Studies[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8499-8508. DOI: 10.12659/MSM.916458.

[ 27 ] Kim C, Park S. IGF-1 protects SH-SY5Y cells against MPP+-induced apoptosis via PI3K/PDK-1/Akt pathway[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(3): 443-455. DOI: 10.1530/EC-17-0350.

[ 28 ] Jiang G, Wang W, Cao Q, et al. Insulin growth factor-1 (IGF-1) enhances hippocampal excitatory and seizure activity through IGF-1 receptor-mediated mechanisms in the epileptic brain[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(12): 1047-1060. DOI: 10.1042/CS20150312.

[ 29 ] Song Y, Pimentel C, Walters K, et al. Neuroprotective levels of IGF-1 exacerbate epileptogenesis after brain injury[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32095. DOI: 10.1038/srep32095.

(收稿日期: 2020-05-12)  
(本文编辑: 戚红丹)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,已被公知公认的缩略语在摘要和正文中可以不加注释直接使用(表1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第1次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流脑);若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	CSF	脑脊液	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	CT	电子计算机断层扫描	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	EEG	脑电图	MR	磁共振
HE	苏木素-伊红	BDNF	脑源性神经营养因子	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	WHO	世界卫生组织	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	PANSS	阳性与阴性症状量表	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	ICD-10	国际疾病分类第十版	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册
CCMD-3	中国精神障碍分类与诊断标准 第3版				