

胰岛素样生长因子在肝硬化中的研究进展

段小霞, 韩文 (延安大学附属医院 消化内科, 陕西 延安 716000)

摘要: 肝硬化是我国常见慢性疾病之一, 其并发症发病率逐年提升, 严重威胁人类健康。胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 可抑制肝星状细胞的激活, 从而抑制肝纤维化, 延缓其向肝硬化进展。IGF与肝硬化患者Child-Pugh分级和预后密切相关。本文就IGF在肝硬化的作用机制、临床评估、并发症及对未来诊疗的展望进行综述。

关键词: 胰岛素样生长因子; 肝硬化

Progress on insulin-like growth factor in liver cirrhosis

Duan Xiaoxia, Han Wen (Department of Digestive System, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China)

Abstract: Liver cirrhosis is one of the most common chronic diseases in China, and the incidence of complications is increasing year by year, which threatens human health seriously. Insulin-like growth factor (IGF) can inhibit the activation of hepatic stellate cell, thus inhibit liver fibrosis and delay its progression to liver cirrhosis. IGF is closely related to Child-Pugh grade and prognosis of patients with liver cirrhosis. This article reviewed the mechanism, clinical evaluation, complications and prospects for future diagnosis and treatment of IGF in liver cirrhosis.

Key words: Insulin-like growth factor; Liver cirrhosis

肝硬化是慢性肝病的终末阶段, 是以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理阶段, 肝细胞的分化、增殖和凋亡受肝脏相关因子的影响。胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 在人体的生长发育及细胞的整体调节和代谢中发挥重要作用。在慢性肝病中, IGF水平与肝细胞功能障碍程度密切相关。本文从IGF的基础研究出发, 阐述肝硬化中IGF- I 的作用机制及临床意义, 为以后肝硬化的诊疗提供新的思路 and 方向。

1 IGF 的基础研究

目前已知的IGF家族成员主要有IGF- I 和IGF- II, IGF作为生长调节素由Daughaday和Salmon于1957年首次提出^[1]。IGF- I 和IGF- II 是同源多肽, 在结构上与胰岛素相似, 与胰岛素不同的是其c结构域保留了IGF的活性, 分别由12种和8种氨基酸残基组成的70个和67个残基单链多肽, 命名为胰岛素样生长因子。IGF- I 和IGF- II 是一种生长因子, 几乎所有组织都能自分泌或旁分泌, 75%的

IGF- I 通过生长激素和胰岛素刺激, 主要在肝脏中产生, IGF- II 的产生并不依赖于生长激素。IGF- I 和IGF- II 在靶组织上的生物作用有两种: 一种涉及膜运输系统或酶活性的快速调节, 另一种则涉及转录或DNA复制调控, 起效时间长^[2]。IGF- I 和IGF- II 可在特定受体上表达, 并被特定结合蛋白修饰, 主要与细胞表面受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTKs) I 型胰岛素样生长因子受体 (insulinlike growth factor-1 receptor, IGF-1R)、II 型胰岛素样生长因子受体 (insulinlike growth factor-2 receptor, IGF-2R)、胰岛素受体和混合受体结合。IGF-1R是分子量约440 kDa的异四聚体 $\alpha 2\beta 2$ 受体, 与胰岛素受体序列同源性约为50%。 α 亚单位是细胞外共同构成配体单分子的结合位点, β 亚单位是跨膜结构, 包括细胞内酪氨酸激酶结构域。配体结合诱导构象变化, 激活 β 亚单位激酶结构域, 导致特定酪氨酸残基的自磷酸化, 反过来激活多种信号转导通路, 其中两个最具特征的是磷酸肌醇3-激酶-蛋白激酶B和肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 丝裂原激活蛋白激酶^[3]。此外, IGF活性也受胰岛素样生长因子结

合蛋白(insulinlike growth factor binding protein, IGFBP)蛋白酶的调节。循环的IGF- I 以游离形式存在, 主要与IGFBP结合发挥作用, 其亲和力常数是胰岛素受体的2~50倍。目前发现的至少6种高亲和力IGFBP中, IGFBP-3由肝库普弗细胞合成, 不耐酸亚单位(acid-labile subunit, ALS)是一种分子量为85 kDa的肽, 也在肝脏中产生。IGFBP-3与IGF- I (或IGF- II)和ALS形成三元复合物, 在血浆中起着贮存IGF的作用, 同时还可调节IGF在血管内和血管外空间的运输。在蛋白酶的作用下, IGF- I 从三元复合物中释放, 进入循环游离的IGF- I 池或由其他IGFBP转运至靶组织^[4]。IGFBP-1和IGFBP-2也在肝脏中合成, 被认为是IGF的主要调节器^[4], 在生长激素-IGF轴介导下共同参与生长发育、细胞分化、增殖、抗凋亡及衰老等过程^[5]。

2 IGF 在肝硬化中的作用机制

肝硬化的病理过程主要是肝细胞损伤后, 生长因子、细胞因子和趋化因子等相关因子激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC), 使静止HSC转化为肌成纤维细胞并产生细胞外基质(extra cellular matrix, ECM), 同时促进多种炎性细胞因子的分泌, 尤其是转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF β 1)。在慢性肝损伤时, 基质金属蛋白酶无法降解这些ECM蛋白, 促使ECM在肝组织中积聚^[6], 肝实质逐渐被纤维化瘢痕组织所取代。肝纤维化逐步进展后形成慢性病变, 出现假小叶及血管改变, 最终出现肝硬化。HSC活化是肝纤维化发生发展的中心环节。

IGF- I 一直被认为是生长激素作用的主要介质, 生长激素产生于垂体前叶, 也可在下丘脑神经肽、生长激素释放激素(growth hormone-releasing hormone, GHRH)、生长抑素及胃饥饿素刺激下在下丘脑合成和释放。垂体释放的生长激素和肝脏产生的IGF- I 间建立了负反馈机制, 垂体分泌生长激素的细胞在促生长激素释放激素和抑制生长抑素间处于动态平衡。胃饥饿素通过刺激GHRH和拮抗生长抑素减少促炎介质, 从而促进生长激素-IGF- I 轴的完整性^[7]。IGF- I 可通过抑制生长激素基因表达及刺激生长抑素的分泌来抑制下丘脑生长激素的分泌。IGF- I、葡萄糖、皮质醇和游离脂肪酸等可降低生长激素水平, 雌激素、胃饥饿素和睾酮可升高生长激素水平。体内生长激素水平升高可刺激IGF- I 的产生, 肝细胞中的生长激素受体激活, 诱导IGF- I 基因转录, 进而合成并释放到血浆中^[4,8], 作用于靶器官发挥作用, 形成生长激素-IGF

轴, 游离的IGF- I 对生长激素产生负反馈, 垂体产生的IGF- I 可刺激生长抑素的产生。

HSC是IGF- I 的靶细胞^[9]。IGF- I 是肝硬化的保护激素, 主要在生长激素-IGF轴的调控下作用于HSC, 进而减轻肝纤维化。IGF在肝硬化中复杂的作用机制均以生长激素-IGF轴为基础, 以PI3K/Akt信号转导通路为向导, 以HSC的活性改变为重点。IGF- II mRNA结合蛋白诱导非胶原蛋白包括分泌型焦磷酸蛋白(secretory pyrophosphate protein 1, SPP1)后激活HSC导致ECM产生, ECM沉积和激活基质产生细胞, 从而促进纤维化^[10]。IGFBP相关蛋白在体内外均能促进自噬和HSC的激活, PI3K/AKT/mTOR途径可相互作用促进自噬、HSC活化和细胞外基质的表达^[11], 对骨骼肌质量进行正调控, IGF- I、肌生成抑制蛋白、细胞因子和腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)途径相互作用调节肌肉质量和蛋白质代谢, 肝硬化时这些作用受到影响, 出现肌减少症^[12]。IGFBP7可通过抑制IRS/PI3K/Akt/GSK3 β 胰岛素信号的激活干扰胰岛素结合并触发胰岛素抵抗^[13]。胸腺基质淋巴生成素(thymic stromal lymphocytic productin, TSLP)通过激活PI3K/Akt信号转导通路和肝细胞自噬来保护肝脏缺血/再灌注损伤和缺氧细胞死亡^[14]。在应激引起的早衰中, IGF-通过延长外源性IGF- I 或IGF-腺病毒载体的过表达激活PI3K/Akt1信号转导途径, 抑制p53核易位, 破坏核p53-人早衰蛋白的相互作用, 减少肝细胞早衰, 以减轻肝纤维化的发生, 逆转氧化衰老^[15]。

有研究表明, IGF- I 上调了ABCA1的表达。PI3K/Akt/FoxO1信号转导通路参与抑制生长激素缺陷小鼠IGF- I 刺激ABCA1表达的调控, 从而阻止胆固醇在肝脏中的积聚^[16]。生成素是凋亡抑制蛋白家族的一员, Liu等^[17]首次在体外阐明了IGF- I /生成素级联在肝癌转移中的作用: IGF- I 以PI3K/Akt信号转导途径依赖的方式启动上皮-间质转化, 上调MCF-7细胞跨膜糖蛋白MUC1和组织蛋白酶B的表达, 促进肝癌细胞株的生长和转移。在大肠癌的发展过程中, IGF- II 印记缺失与印记基因H19和IGF- II 差异甲基化区域低甲基化有关^[18]。肝癌发生模型中, IGF- II 可通过IGF- II /IGF-IR/MEK/ERK信号转导途径促进肝癌细胞的生长和增殖。门静脉高压患者脾血清可激活人胎肝干细胞(fetal liver stromal cell, FLSC)中IGF- II /IGF-IR/ERK信号转导通路, 促进FLSC的增殖和自我更新并介导FLSC表型转化^[19]。在正常生理条件下, IGF信号调节是

受严格调控的,但在染色体改变或遗传改变条件下,其表达不受控制,可促进肿瘤细胞的生长增殖。研究表明,在一般人群中,血清IGF- I水平处于正常值上限的受试者多种肿瘤的患病风险增加,包括前列腺癌、乳腺癌和结直肠癌^[20]。

此外,IGF是代谢性因子,在代谢综合征中发挥类胰岛素样作用,在非酒精性脂肪性肝病中,IGFBP7的下调可提高高脂饲料喂养小鼠IRS-1、Akt和GSK3 β 的磷酸化水平,显著改善胰岛素抵抗,促进受损胰岛素信号的恢复^[13]。肝细胞人生长激素受体基因敲除会导致高血糖,表现为糖原减少、糖异生增加及胰岛素信号转导减弱。研究表明,非酒精性脂肪性肝炎患者肝脏中生长激素信号减弱与肝胰岛素敏感性和代谢活性下降有关^[21]。

综上,IGF的代谢过程复杂多样,具体机制仍需进一步探索,以便为临床诊疗提供新的思路与方向。同时,在已经发现的信号转导通路基础上探索出新的临床诊疗思维也迫在眉睫。

3 IGF在肝硬化中的临床研究

3.1 IGF在肝硬化患者肝功能及预后中的临床价值 不同病因及不同临床分期肝硬化患者中均有IGF系统紊乱,肝硬化患者IGF- I、IGF- II及IGFBP-3均显著低于正常人群,且与Child-Pugh分级及预后密切相关,随着肝功能的减弱,IGF- I、IGF- II及IGFBP-3水平逐渐降低,在Child-Pugh C级患者中降低尤为显著^[5,21-23]。研究表明,低基线IGF- I、IGF- II及IGFBP-3水平肝硬化患者(IGF- I < 30 ng/ml, IGF- II < 200 ng/ml, IGFBP-3 < 6 ng/ml)生存率低于高基线水平患者,是否合并上消化道出血的肝硬化患者的IGF- I水平存在显著差异;IGF- I \geq 13 ng/ml和IGF- I < 13 ng/ml肝硬化患者90 d Kaplan-Meier生存率分别为94.3%和63.2%,提示IGF- I与预后密切相关^[21]。IGF- I、IGF- II及IGFBP-3水平对肝硬化预后有一定提示意义,对进一步探索及临床诊断治疗提供积极的辅助作用。肝硬化患者IGF- I减少原因有:①生长激素受体减少;②因肝细胞减少而合成减少。胰岛素样生长因子不耐酸亚单位IGFALS(insulinlike growth factor acid labile subunit, IGFALS)主要由肝浆细胞合成,能够与IGF结合形成异源蛋白复合物,从而延长IGF在血液中的半衰期。一项病例对照研究对自身免疫性肝硬化患者血清和正常对照血清制备的蛋白质用等压相对和绝对定量标记蛋白质组学分析发现,与对照组相比,自身免疫性肝硬化组IGFALS显著下降^[25]。提示IGFALS可能是一个更佳的自身

免疫性肝硬化指标,具体机制需进一步探索。

在肝硬化并发症方面,Khoshnood等^[5]研究表明,IGF- I正常与异常肝硬化患者脾肿大发生率差异有统计学意义。在肝癌患者中,IGF- I水平与肿瘤的血管浸润显著相关,血管浸润患者IGF- I水平低于无血管浸润患者;TGF- β 1和IGF- II的表达与肿瘤分化程度及侵袭转移有关,IGF可作为肝癌恶性程度及预后的评估指标^[25-28]。临床研究表明,肝癌患者肝切除术前IGF- I水平较低,但术后30 d IGF- I水平明显恢复,提示IGF- I可作为肝癌早期复发的独立危险因素。IGFBP-3表达水平降低与肿瘤直径、肿瘤多样性、淋巴结转移、远处转移、临床分期和生存时间有关,提示IGFBP-3在肝癌风险评估及预后方面有一定指导意义^[26-29]。另有研究表明,恶性腹水和良性腹水患者血清和腹水中IGF- I和C反应蛋白水平存在差异,血清IGF- I和血清CRP联合检测恶性腹水的敏感性为96.2%,特异度为86.4%^[30]。IGF在其他肝硬化并发症中的临床价值尚存在异议,需大量基础及临床研究进一步证实。

3.2 IGF在肝硬化临床治疗中的价值 20世纪80年代末,重组人IGF- I(human recombinant insulin-like growth factor- I, rhIGF- I)首次用于原发性IGF- I缺乏儿童治疗,长达12年的临床研究提示其成效显著^[31]。2005年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准rhIGF- I用于治疗严重缺乏IGF- I患者,尤其对于GH基因异常者,外源性rhIGF- I治疗效果显著。同时,FDA也批准了IGF- I和IGFBP-3的联合使用^[8]。但IGF- I的最佳剂量、注射速度及安全性仍存在争议。Zhao等^[32]研究表明,体外给予rhIGF- I可使肝硬化患者IGF- I水平恢复,还可降低血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶水平并减轻肝纤维化,降低门静脉压。其降低门静脉压的可能机制是:IGF- I通过调节肠道紧密连接降低血浆内毒素水平,降低HSC的活化,进而降低门脉高压并抑制肠细胞凋亡;也可能是肝细胞的营养作用使门静脉压降低。一项小鼠实验表明,生长激素/IGF- I治疗可改善肝功能及肝纤维化,其直接诱导HSC的衰老,以p53依赖的方式限制纤维化,从而用于治疗肝硬化^[33]。IGF- I可调节线粒体电子链转运蛋白合成、维持线粒体完整性并调节抗凋亡机制。研究表明,IGF- I替代治疗组与对照组相比,线粒体功能参数及编码蛋白质基因表达有显著差异^[34]。rhIGF- I替代治疗后,肝硬化大鼠部分发生异常改变的基因的表达恢复正常^[35,36]。Fiore等^[37]研究表明,人脐

带血管周围细胞(human umbilical cord perivascular cells, HUCPVCs)可将治疗基因携带到纤维化肝脏的间充质基质细胞,利用腺病毒工程以人脐带血管周围细胞制备人IGF- I,可减少HSC的激活并诱导肝巨噬细胞活性向抗纤维化/促再生方向转变。AdhIGF- I -HUCPVCs衍生的细胞外小泡不仅对纤维化标志物TGF- β 1和胶原 I 的表达有较大影响,还是唯一能够降低HSC活化标志物 α -平滑肌肌动蛋白表达的细胞外囊泡的物质。体外低剂量IGF- I 治疗可使IGF- I 水平恢复正常,改善胰岛素抵抗和脂质代谢;对于IGF- I 缺乏的患者,外源性IGF- I 可发挥线粒体保护作用。体外IGF- I 治疗具有保护肝脏和神经、改善线粒体功能、抗氧化及抗纤维化作用,但目前IGF- I 的替代疗法仅在肝硬化动物模型和IGF- I 严重缺乏儿童患者的治疗上获得一定疗效,但尚无大量成人肝硬化患者治疗的临床研究。

4 未来展望

生长激素-IGF轴功能多样, rhIGF- I 用于肝硬化治疗的关键在于对其作用机制的深入了解。IGF- I 与肝细胞生长因子、地塞米松和抑癌素的协同作用可促进人脂肪组织源性干细胞(human adipose tissue-derived stem cells, hASCs)向肝细胞样细胞分化,肝细胞特异性基因(包括白蛋白基因、甲胎蛋白基因、细胞角蛋白18基因及肝细胞核因子 α 基因)表达增强,胆管细胞标志物(角蛋白19)表达下调,白蛋白阳性细胞增多^[38]。提示IGF- I 是hASCs肝分化的有效诱导因子,并可能产生更多功能性肝细胞样细胞。为更好地用于临床治疗,需结合个体间的异质性,并探索其他调节因子和生长因子是否在肝细胞分化中发挥作用,在何种诱导条件下才能发挥作用。Smith等^[39]对甲状腺相关性眼病患者进行单克隆抗体试验治疗,发现人类抗IGF-1R单克隆抗体可下调纤维细胞中IGF-1R和促甲状腺素受体水平,并抑制IGF和促甲状腺素依赖的AKT磷酸化和TSH介导的白细胞介素6和白细胞介素8的表达,治疗6周后疗效显著,除合并糖尿病患者外,其他患者对IGF-1R单克隆抗体的耐受性良好。IGF-1R单克隆抗体已获得抗IGF-1R药物许可证。新的治疗药物及新的靶点还需要进一步探索,尤其在恶性增殖性疾病方面迫切需要新的研究数据。

综上,IGF可通过多通道、介导多基因在肝硬化患者中发挥作用,基础研究证实IGF与肝硬化的发生存在相关性,大量临床资料也显示IGF在肝脏疾病的治疗中具有重要作用,但目前的研究结果仍较局限,进一步探索IGF在肝硬化诊断、治疗及预

后的作用是未来的研究方向,需多中心、大样本的基础及临床研究证实。

参考文献

- [1] FROESCH E R, SCHMID C, SCHWANDER J, et al. Actions of insulin-like growth factors[J]. *Annu Rev Physiol*,1985,47:443-467.
- [2] CZECH M P. Structural and functional homologies in the receptors for insulin and the insulin-like growth factors[J]. *Cell*,1982,31(1):8-10.
- [3] OSHER E, MACAULAY V M. Therapeutic targeting of the IGF axis[J]. *Cells*,2019,8(8):895.
- [4] CLEMMONS D R. Insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,1997,8(1):45-62.
- [5] KHOSHNOOD A, NASIRI TOOSI M, FARAVASH M J, et al. A survey of correlation between insulin-like growth factor-I (igf-I) levels and severity of liver cirrhosis[J]. *Hepat Mon*,2013,13(2):e6181.
- [6] VILLAR-LORENZO A, RADA P, REY E, et al. Insulin receptor substrate 2 (IRS2) deficiency delays liver fibrosis associated with cholestatic injury[J]. *Dis Model Mech*,2019;12(7):dmm038810.
- [7] FAIM F, PASSAGLIA P, BATALHAO M, et al. Role of ghrelin on growth hormone/insulin-like growth factor-I axis during endotoxemia[J]. *Growth Horm IGF Res*,2019,48-49:36-44.
- [8] PUCHE J E, CASTILLA-CORTAZAR I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency[J]. *J Transl Med*,2012,10:224.
- [9] ADAMEK A, KASPRZAK A. Insulin-like growth factor (IGF) system in liver diseases[J]. *Int J Mol Sci*,2018,19(5):1308.
- [10] CZEPUKOJC B, ABUHALIEMA A, BARGHASH A, et al. IGF2 mRNA binding protein 2 transgenic mice are more prone to develop a ductular reaction and to progress toward cirrhosis[J]. *Front Med (Lausanne)*,2019,6:179.
- [11] HUANG T J, REN J J, ZHANG Q Q, et al. IGFbPrP1 accelerates autophagy and activation of hepatic stellate cells via mutual regulation between H19 and PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Biomed Pharmacother*,2019,116:109034.
- [12] EBADI M, BHANJI R A, MAZURAK V C, et al. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions[J]. *J Gastroenterol*, 2019,54(10):845-859.
- [13] YAN H, LI T, WANG Y, et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 accelerates hepatic steatosis and insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2019,46(12):1101-1110.
- [14] LI S, YI Z, DENG M, et al. TSLP protects against liver I/R injury via activation of the PI3K/Akt pathway[J]. *JCI Insight*,2019;4(22):e129013.
- [15] LUO X, JIANG X, LI J, et al. Insulin-like growth factor-I attenuates oxidative stress-induced hepatocyte premature senescence in liver fibrogenesis via regulating nuclear p53-progerin interaction[J]. *Cell Death Dis*,2019,10(6):451.
- [16] FUKUNAGA K, IMACHI H, LYU J, et al. IGF1 suppresses cholesterol accumulation in the liver of growth hormone-deficient mice via the activation of ABCA1[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2018;315(6):E1232-E1241.
- [17] LIU F, SUN Y, LIU B, et al. Insulin-like growth factor-1 induces epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma by activating survivin[J]. *Oncol Rep*,2018,40(2):952-958.
- [18] KASPRZAK A, ADAMEK A. Insulin-like growth factor 2 (IGF2)

- signaling in colorectal cancer-from basic research to potential clinical applications[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(19):4915.
- [19] LI J, LI R, JIANG W, et al. Splenic serum from portal hypertensive patients enhances liver stem cell proliferation and self-renewal via the IGF-II/ERK signaling pathway[J]. *Dig Liver Dis*,2019,52(2):205-213.
- [20] KEY T J, APPLEBY P N, REEVES G K, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies[J]. *Lancet Oncol*,2010,11(6):530-542.
- [21] RUFINATSCHA K, RESS C, FOLIE S, et al. Metabolic effects of reduced growth hormone action in fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*,2018,12(5):474-481.
- [22] WU Y L, YE J, ZHANG S, et al. Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2004,10(18):2740-2743.
- [23] RONSONI M F, LAZZAROTTO C, FAYAD L, et al. IGF-I and IGFBP-3 serum levels in patients hospitalized for complications of liver cirrhosis[J]. *Ann Hepatol*,2013,12(3):456-463.
- [24] COLOMBO B D, RONSONI M F, SOARES E SILVA P E, et al. Prognostic significance of insulin-like growth factor- I serum levels in acute decompensation of cirrhosis[J]. *Biomarkers*,2017,22(2):127-132.
- [25] MINGHUI Z, KUNHUA H, YUNWEN B, et al. Analysis of differentially expressed proteins involved in autoimmune cirrhosis and normal serum by iTRAQ proteomics[J]. *Proteomics Clin Appl*,2019,13(3):e1700153.
- [26] HUBER Y, BIERLING F, LABENZ C, et al. Validation of insulin-like growth factor-I as a prognostic parameter in patients with hepatocellular carcinoma in a European cohort[J]. *BMC Cancer*,2018,18(1):774.
- [27] YAO Y, MAO W, DONG M, et al. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-1): a novel prognostic factor for early recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Clin Lab*,2017,63(2):261-270.
- [28] YAN J, YANG X, LI L, et al. Low expression levels of insulin-like growth factor binding protein-3 are correlated with poor prognosis for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*,2017,13(5):3395-3402.
- [29] 段建平, 丛书英, 吕洪. 转化生长因子 β 1和胰岛素样生长因子II在肝癌组织中的表达及其与肝癌转移的关系[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2010,2(1):32-35.
- [30] ABDEL-RAZIK A, ELDARS W, ELHELALY R, et al. C-reactive protein and insulin-like growth factor-1 in differential diagnosis of ascites[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2016,31(11):1868-1873.
- [31] CHERNAUSEK S D, BACKELJAUW P F, FRANE J, et al. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2007,92(3):902-910.
- [32] ZHAO T Y, SU L P, MA C Y, et al. IGF-1 decreases portal vein endotoxin via regulating intestinal tight junctions and plays a role in attenuating portal hypertension of cirrhotic rats[J]. *BMC Gastroenterol*,2015,15:77.
- [33] NISHIZAWA H, IGUCHI G, FUKUOKA H, et al. IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner[J]. *Sci Rep*,2016,6:34605.
- [34] OLLEROS SANTOS-RUIZ M, Sádaba M C, MARTIN-ESTAL I, et al. The single IGF-1 partial deficiency is responsible for mitochondrial dysfunction and is restored by IGF-1 replacement therapy[J]. *Growth Horm IGF Res*,2017,35:21-32.
- [35] DE LA GARZA R G, MORALES-GARZA L A, MARTIN-ESTAL I, et al. Insulin-like growth factor-1 deficiency and cirrhosis establishment[J]. *J Clin Med Res*,2017,9(4):233-247.
- [36] LARA-DIAZ V J, CASTILLA-CORTAZAR I, MARTÍN-ESTAL I, et al. IGF-1 modulates gene expression of proteins involved in inflammation, cytoskeleton, and liver architecture[J]. *J Physiol Biochem*[J]. 2017,73(2):245-258.
- [37] FIORE E, DOMINGUEZ L M, BAYO J, et al. Human umbilical cord perivascular cells-derived extracellular vesicles mediate the transfer of IGF-I to the liver and ameliorate hepatic fibrogenesis in mice[J]. *Gene Ther*,2020,27(1-2):62-73.
- [38] SHABANI AZANDARYANI Z, DAVOODIAN N, SAMIEI A, et al. Insulin-like growth factor- I promotes hepatic differentiation of human adipose tissue-derived stem cells[J]. *Cell Biol Int*,2019,43(5):476-485.
- [39] SMITH T J, JANSSEN J. Insulin-like growth factor- I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Endocr Rev*,2019,40(1):236-267.

收稿日期: 2019-12-02

段小霞, 韩文. 胰岛素样生长因子在肝硬化中的研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2020,12(4):43-47.