

# 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化

邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林

邵静鸣, 昆山市第二人民医院消化科 江苏省昆山市 215300  
俞丽芬, 张曙, 吴云林, 上海第二医科大学附属瑞金医院消化科  
上海市 200025  
邵静鸣, 男, 1963-06-30 生, 浙江省湖州, 汉族. 1983 年扬州医学院毕业,  
主治医师.  
日本 Asahi 医学发展项目基金资助  
项目负责人: 吴云林, 200025, 上海市瑞金二路 197 号, 上海市瑞金医院消  
化科. graceyu1028@sohu.com  
电话: 021-64370045-665260 传真: 021-64150773  
收稿日期: 2003-03-07 接受日期: 2003-04-03

## Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and II in patients with liver diseases

Jing-Ming Shao, Li-Fen Yu, Shu Zhang, Yun-Lin Wu

Jing-Ming Shao, Department of Gastroenterology, Kunshan Second Hospital, Kunshan 215300, Jiangsu Province, China  
Li-Fen Yu, Shu Zhang, Yun-Lin Wu, Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, China  
Supported by the Asahi Medical Development Fund of Japan  
Correspondence to: Dr. Li-Fen Yu, Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, 200025, Shanghai, China. graceyu1028@sohu.com  
Received: 2003-03-07 Accepted: 2003-04-03

## Abstract

AIM: To investigate the serum levels and their clinical significance of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II in patients of liver diseases.

METHODS: 89 patients with liver diseases were divided into three groups. hepatitis ( $n=10$ ), cirrhosis ( $n=66$ ) and liver cancer ( $n=13$ ) group. 38 healthy people were served as control group. The serum levels of IGF-I and IGF-II were measured by RIA.

RESULTS: The serum levels of IGF-I and IGF-II in cirrhotic group ( $65 \pm 14$  mg/L,  $328 \pm 86$  mg/L, respectively) and cancer group ( $49 \pm 14$  mg/L,  $194 \pm 61$  mg/L, respectively) were significantly lower than controls ( $261 \pm 75$  mg/L,  $1094 \pm 119$  mg/L, respectively). In cirrhotic patients, IGF-I and IGF-II were significantly higher in Child A than those in Child B/C ( $P < 0.05$ , respectively). The concentrations of IGF-I and IGF-II correlated significantly with different etiology of cirrhosis ( $P < 0.05$ , respectively).

CONCLUSION: The serum level of IGF-II, as well as that of IGF-I, was an important index to assess the liver function of patients with cirrhosis or liver cancer.

Shao JM, Yu LF, Zhang S, Wu YL. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and II in patients with liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(10):1544-1546

## 摘要

目的: 为了研究肝病患者血清 IGF-I、IGF-II 水平的变化及其临床意义。

方法: 将 89 位肝病患者分成三组, 其中肝炎组 10 例, 肝硬化组 66 例, 肝癌组 13 例; 另设对照组 38 例. 应用放射免疫法测定患者血清 IGF-I、IGF-II 的含量。

结果: 肝硬化患者组血清 IGF-I、IGF-II 的测值分别为  $65 \pm 14$  mg/L,  $328 \pm 86$  mg/L; 肝癌组为  $49 \pm 14$  mg/L,  $194 \pm 61$  mg/L; 两组测值均显著低于对照组 ( $261 \pm 75$  mg/L,  $1094 \pm 119$  mg/L). 肝硬化 Child A 级患者的血清 IGF-I、IGF-II 水平较 Child B/C 级患者均明显增高 ( $P < 0.05$ ). 血清 IGF-I、IGF-II 值在不同病因的肝硬化患者之间亦存在显著差异 ( $P < 0.05$ ).

结论: 与 IGF-I 一样, 血清 IGF-II 水平的测定同样可作为评价肝硬化、肝癌患者肝功能状况的一项重要指标。

邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林. 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化. *世界华人消化杂志* 2003;11(10):1544-1546

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1544.asp>

## 0 引言

血清胰岛素样生长因子 (Insulin-like growth factor, IGF)-I 是由 70 个氨基酸组成的多肽, IGF-II 是由 67 个氨基酸组成的多肽, 在结构和功能与胰岛素相似, 可促进细胞的增生和生长, 在人体的分化和发育过程中起重要作用<sup>[1,2]</sup>. 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的水平较正常人群低<sup>[3,4]</sup>, IGF-I 作为肝功能不良的早期标志物和 / 或判断肝硬化患者生存期的指标<sup>[5-7]</sup>, 结果显示血清 IGF-I 水平与肝患者的营养程度、内分泌等因素密切相关, 其正常值的范围较广, 在正常人群中的数值分布与年龄呈负相关; IGF-I 水平的高低与 Child-pugh 分级有显著的相关关系. 通过重组人生长激素 (rhGH) 刺激后的 IGF-I 测定, 能显著地提高对患者生存期预测的准确性<sup>[8-12]</sup>. 当研究的重点转移到肝硬化患者对特异性的 IGF 结合蛋白的效应时<sup>[13-18]</sup>, 仍然忽视了 IGF-II 的价值. 我们选择了病毒性肝炎、肝硬化和肝癌三种不同的肝病患者, 并以健康志愿者作为对照, 分别进行血清 IGF-I 和 IGF-II 水平的测定, 旨在探索 IGF-II 在不同类型的肝病患者血清中的浓度变化, 其与肝功能状态的相关程度及临床潜在价值。

## 1 材料和方法

1.1 材料 肝病患者 89 例, 其中慢性乙型肝炎患者 10 例(男 8 例, 女 2 例), 年龄 21-41(平均 26)岁; 肝硬化患者 66 例(男 47 例, 女 19 例), 年龄 38-83(平均 57)岁; 肝癌患者 13 例(均为男性), 年龄 46-61(平均 52)岁. 诊断符合 1995 年全国传染病与寄生虫病学术会议的诊断标准, 慢性乙型肝炎、肝硬化和肝癌的诊断均经肝组织活检、B 超和 CT 证实. 健康对照组 38 例从体检者中获得(排除肝脏疾患), 男女各 19 例, 年龄 36-60 (平均 48 岁). IGF-I 试剂盒, 法国 BECKMAN COULTER 公司产品; IGF-II 试剂盒, 美国 DSL 公司产品.

1.2 方法 所有患者均询问病史, 进行常规体检和相关实验室检查(包括肝、肾功能、凝血酶元时间、血氨、AFP)以及 B 超、CT 检查等. 清晨空腹采静脉血 3 ml, 常规离心分离血清, 置于 -40 °C 低温冰箱保存待测. 标本处理及测试步骤均严格参照试剂说明书, 运用放射免疫法测定血清中 IGF-I 和 IGF-II 的含量(mg/L), 其中 IGF-II 测值根据说明书要求取 log B/T 值.

统计学处理 用 SPSS 软件进行统计处理. 计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示; 各组均数间的差异比较用方差分析法检验; 血氨值与 IGF-I 和 IGF-II 之间的关系用相关分析法检验; 各组临床症状、体征与 IGF-I 和 IGF-II 值的关系用 t 检验.

## 2 结果

2.1 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 水平 肝硬化和肝癌组患者的 IGF-I、IGF-II 明显低于健康对照组( $P < 0.001$ ), 也明显低于慢性肝炎组( $P < 0.01$ , 表 1). 肝炎组与健康对照组相比, 其测值无显著差异( $P > 0.05$ ).

表 1 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 测值的比较( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)

分组	<i>n</i>	IGF-I	IGF-II
肝炎	10	241 ± 61	985 ± 111
肝硬化	66	65 ± 14	328 ± 86
肝癌	13	49 ± 14	194 ± 61
对照	38	260 ± 75	1 094 ± 119

2.2 肝硬化肝功能分级与 IGF-I 和 IGF-II 水平的关系 Child A 级与 Child B/C 级患者的 IGF-I 和 IGF-II 水平均有显著性差异( $P < 0.01$ , 表 2). 而 Child B 级与 Child C

表 2 肝硬化患者 Child-pugh 分级及相应的 IGF-I、IGF-II 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)

级间患者的 IGF-I 和 IGF-II 水平无明显差异( $P > 0.05$ ). IGF-I 和 IGF-II 在有黄疸/肝掌的患者中较低, 而没有黄疸/肝掌体征的患者却有较高水平的表达( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ , 表 3). 有蜘蛛痣的患者其 IGF-II 表达较少, 与无蜘蛛痣的患者间存在显著差异( $P < 0.05$ ). 其他临床症状和体征的有无, 未见明显差异. 血氨大于 184 mmol/L 组的 IGF-I 为 54 ± 18 mg/L, IGF-II 为 293 ± 68 mg/L; 血氨 184 mmol/L 组的 IGF-I 为 74 ± 22 mg/L, IGF-II 为 338 ± 101 mg/L, 两组间无明显差异( $P > 0.05$ ). 血氨值与 IGF-I 的相关分析结果为  $r = -0.43$  ( $P < 0.05$ ), 与 IGF-II 的相关分析结果为  $r = -0.47$  ( $P < 0.05$ ).

表 2 肝硬化患者的 Child-pugh 分级及相应的 IGF-I、IGF-II 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)

肝硬化组	<i>n</i>	IGF-I	IGF-II
Child A 组	18	117 ± 31	497 ± 130
Child B 组	31	53 ± 18	340 ± 83
Child C 组	17	29 ± 8	206 ± 61

2.3 肝硬化病因与 IGF-I 和 IGF-II 水平的关系 病毒性肝炎后与血吸虫性、酒精性及其他 3 组比较, IGF-I 和 IGF-II 水平均显著降低( $P < 0.01$ ).

## 3 讨论

Okan et al<sup>[13]</sup>发现 IGF-I 和 IGF-Bp3 与肝脏炎症的严重程度、纤维化或转氨酶活性无相关. 慢性肝炎患者 IGF-I 和 IGF-Bp3 水平与肝硬化患者有一定的差异, 在慢性肝炎进展为肝硬化之前血清 IGF-I 有高水平表达. Hayakawa et al<sup>[19]</sup>发现血清 IGF-II 在慢性肝炎、肝硬化和原发性肝癌的表达均比正常组明显减少. 我们的实验结果显示肝炎组与健康对照组相比, IGF-I 和 IGF-II 水平无明显降低 ( $P > 0.05$ ); 而肝硬化组和肝癌组的 IGF-I 和 IGF-II 测值明显低于健康对照组( $P < 0.001$ ), 与慢性肝炎组也有显著差异( $P < 0.01$ ). IGF 家族包括 IGF-I、IGF-II、IGF-1R 和 IGF-BPs, 在肝癌的发生发展中起了重要的作用<sup>[20-23]</sup>. IGF-II 在肝癌中有较高的表达, 但是关于 IGF-II 的致癌机制, 目前仍不十分清楚, 比较一致的观点是肝癌细胞能分泌大量的 IGF-II, 直接作用于自身或邻近细胞的 IGF-II 受体, 产生胞质内短路循环, 加速或放大了细胞的 IGF-II 持续生长信号

<i>n</i>	乏力		腹胀		巩膜黄染		蜘蛛痣		肝掌	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
	51	15	54	12	21	45	36	30	51	15
IGF-I	54 ± 18	68 ± 19	63 ± 18	72 ± 19	51 ± 16 <sup>a</sup>	71 ± 18	66 ± 17	64 ± 18	57 ± 16 <sup>b</sup>	91 ± 24
IGF-II	333 ± 80	311 ± 64	326 ± 85	365 ± 69	274 ± 60 <sup>a</sup>	354 ± 87	294 ± 72 <sup>a</sup>	370 ± 90	304 ± 72 <sup>a</sup>	410 ± 84

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ , vs (-).

的传递. 我们测定的13例肝癌患者, 其IGF-II水平未见明显增高. Fan et al认为IGF-II和IGF-II mRNA在慢性肝炎、肝硬化和肝癌中均有不同程度的表达, 阳性率依次为: 慢性肝炎(33.3%) < 肝癌(66.7%) < 肝硬化(72.0%), 但在肝细胞再生结节、肝细胞不典型增生及分化较差的肝癌细胞中IGF-II和IGF-II mRNA表达最为显著. 提示IGF-II和IGF-IIR在肝细胞癌变的早期阶段即有表达, IGF-II和IGF-IIR在肝细胞癌变演化过程中起重要作用.

Kratzsch et al认为肝硬化患者血清中IGF-I ( $r = -0.64$ ,  $P < 0.001$ ) 或IGF-Bp3 ( $r = -0.67$ ,  $P < 0.001$ ) 水平与Child-Pugh分级密切相关, 肝硬化患者血清中IGF-I水平较正常人显著减少. 但Nikolic et al的试验显示血清IGF-I水平与肝硬化患者的Child-Pugh分级无明显相关, IGF-II与Child-Pugh分级有相关( $P = 0.007$ ), 血清IGF-II在Child A组的水平较Child B/C组明显增高. 从本研究结果可见Child B/C组患者的血清IGF-II水平较Child A组明显下降, 与Child A组的测值之间有显著性差异( $P < 0.01$ ). 而Child B组与Child C组间患者的IGF-I、IGF-II水平无明显差异( $P > 0.05$ ). 提示血清IGF-II水平也能判断肝病患者的肝功能状况. Nikolic et al又将肝硬化的患者按发病原因分成酒精性( $n = 27$ )、病毒性( $n = 17$ )和其他( $n = 21$ )3组, 不同病因之间二者的测值无显著差异, 所以血清IGF-I、IGF-II水平与肝硬化病因之间无相关. 而本研究发现, 肝炎后肝硬化组的IGF-I和IGF-II水平均较其他病因导致的肝硬化明显降低, 有显著性差异( $P < 0.05$ ). 提示血清IGF-I和IGF-II水平在病毒性肝硬化患者中可能具有一定的特异性. 肝硬化的严重程度与其临床症状密切相关, 目前尚未见国内外有评价血清IGF-I、IGF-II水平与肝硬化患者相应临床症状、体征关系的类似报道. 我们发现, 一些特异性的肝硬化症状、体征, 如黄疸、蜘蛛痣和肝掌的有无与血清IGF-I、IGF-II水平相关( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ).

我们将肝病患者的血氨值与血清IGF-I和IGF-II水平进行比较发现, 血氨浓度大于正常值上限的组其IGF-I和IGF-II水平与血氨浓度正常组相比, 二者之间无明显差异( $P > 0.05$ ), 但血氨与血清IGF-I和IGF-II水平呈负相关.

#### 4 参考文献

- 1 Skrtic S, Wallenius K, Sjogren K, Isaksson OG, Ohlsson C, Jansson JO. Possible roles of insulin-like growth factor in regulation of physiological and pathophysiological liver growth. *Horm Res* 2001;55(Suppl 1):1-6
- 2 Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002;31:339-346
- 3 Donaghy AJ, Delhanty PJ, Ho KK, Williams R, Baxter RC. Regulation of the growth hormone receptor/binding protein, insulin-like growth factor ternary complex system in human cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36:751-758
- 4 Lou M, Song N, Jin X, Luo SQ, Wang JJ. Detection of serum free insulin-like growth factor 1 in patients with chronic viral hepatitis. *Zhonghua Shiyan He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2001; 15:291-292

- 5 Mazziotti G, Sorvillo F, Morisco F, Carbone A, Rotondi M, Stornaiuolo G, Precone DF, Cioffi M, Gaeta GB, Caporaso N, Carella C. Serum insulin-like growth factor I evaluation as a useful tool for predicting the risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a prospective study. *Cancer* 2002;95:2539-2545
- 6 Min J, Yu H, Yan H, He L, Liu H, Zhao C. The growth hormone and insulin-like growth factors axis in liver failure patients. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2001;9(Suppl):76-78
- 7 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
- 8 Assy N, Hochberg Z, Enat R, Baruch Y. Prognostic value of generation of growth hormone-stimulated insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its binding protein-3 in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1317-1321
- 9 Wallace JD, Abbott-Johnson WJ, Crawford DH, Barnard R, Potter JM, Cuneo RC. GH treatment in adults with chronic liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2751-2759
- 10 Castilla-Cortazar I, Aliaga-Montilla MA, Salvador J, Garcia M, Delgado G, Gonzalez-Baron S, Quiroga J, Prieto J. Insulin-like growth factor-I restores the reduced somatostatinergic tone controlling growth hormone secretion in cirrhotic rats. *Liver* 2001;21:405-409
- 11 Sevette A, Kee AJ, Carlsson AR, Baxter RC, Smith RC. Parenteral nutrition with lipid or glucose suppresses liver growth and response to GH in adolescent male rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E1063-1072
- 12 Bussieres L, Souberbielle JC, Pinto G, Adan L, Noel M, Brauner R. The use of insulin-like growth factor 1 reference values for the diagnosis of growth hormone deficiency in prepubertal children. *Clin Endocrinol* 2000;52:735-739
- 13 Okan A, Comlekci A, Akpinar H, Okan I, Yesil S, Tankurt E, Simsek I. Serum concentrations of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in patients with chronic hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1212-1215
- 14 Fernandez-Rodriguez CM, Prada I, Andrade A, Moreiras M, Guitian R, Aller R, Lledo JL, Cacho G, Quiroga J, Prieto J. Disturbed synthesis of insulinlike growth factor I and its binding proteins may influence renal function changes in liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1313-1320
- 15 Nedic O, Nikolic JA, Hajdukovic-Dragojlovic L, Todorovic V, Masnikosa R. Alterations of IGF-binding proteins in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Alcohol* 2000;21:223-229
- 16 Gong Y, Cui L, Minuk GY. The expression of insulin-like growth factor binding proteins in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biochem* 2000;207:101-104
- 17 Jeschke MG, Herndon DN, Barrow RE. Insulin-like growth factor I in combination with insulin-like growth factor binding protein 3 affects the hepatic acute phase response and hepatic morphology in thermally injured rats. *Ann Surg* 2000;231:408-416
- 18 Weber MM, Auernhammer CJ, Lee PD, Engelhardt D, Zachoval R. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Horm Res* 2002;57:105-112
- 19 Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Kitagawa M, Ono H, Sakai Y, Kato K, Katada N, Sugimoto Y, Takeichi M. Serum insulin-like growth factor II in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34:338-342
- 20 Ng IO, Lee JM, Srivastava G, Ng M. Expression of insulin-like growth factor II mRNA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:152-157
- 21 Le Roith D, Karas M, Yakar S, Qu BH, Wu Y, Blakesley VA. The role of the insulin-like growth factors in cancer. *Isr Med Assoc J* 1999;1:25-30
- 22 Scharf JG, Dombrowski F, Ramadori G. The IGF axis and hepatocarcinogenesis. *Mol Pathol* 2001;54:138-144
- 23 Scharf JG, Schmidt-Sandte W, Pahernik SA, Ramadori G, Bräulke T, Hartmann H. Characterization of the insulin-like growth factor axis in a human hepatoma cell line (PLC). *Carcinogenesis* 1998;19:2121-2128