

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.026

综 述

# IGF-1 在 2 型糖尿病及 2 型糖尿病肾病中的作用机制研究进展

黄丽,潘佳玥综述 杨杨审校

基金项目:湖北省卫生健康委员会联合基金资助项目(WJ2019H235);The cGP Lab 有限公司资助项目(20210220)

作者单位:430064 武汉科技大学附属天佑医院内分泌科(黄丽、杨杨);430080 武汉科技大学香涛学院(潘佳玥)

通信作者:杨杨,E-mail:13554623321@126.com



**【摘要】** 2 型糖尿病是全球增长速度最快的代谢性疾病之一,据预测到 2040 年糖尿病患者将增加到 6.42 亿,而其中 30%~40% 会发展为糖尿病肾病。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是一种由 70 个氨基酸组成的多肽,与胰岛素具有同源性,具有类胰岛素作用,又在细胞增殖、分化、凋亡以及机体的代谢、胚胎发育、肿瘤发生和发展等过程中发挥着重要作用。近年来众多研究发现,IGF-1 直接或间接参与了糖尿病的病理生理过程,并且通过胰岛素相关信号通路与糖尿病肾病的发生、发展存在紧密联系。环状甘氨酸—脯氨酸(cGP)是 IGF-1 的代谢产物,参与 IGF-1 的调节,cGP/IGF-1 代表有生物活性的 IGF-1。现综述 IGF-1 在 2 型糖尿病及 2 型糖尿病肾病中的可能作用,为其治疗和预防提供新思路。

**【关键词】** 2 型糖尿病;2 型糖尿病肾病;胰岛素样生长因子-1;环状甘氨酸—脯氨酸**【中图分类号】** R587.1;R587.2 **【文献标识码】** A

**Research progress on the mechanism of IGF-1 in type 2 diabetes and type 2 diabetes nephropathy** Huang Li\*, Pan Jiayue, Yang Yang.\* Department of Endocrinology, Affiliated Tianyou Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Hubei Province, Wuhan 430064, China

Corresponding author: Yang Yang, E-mail: 13554623321@126.com

Funding program: Hubei Provincial Health Commission Joint Fund Grant (WJ2019H235); The cGP Lab Ltd Grant (20210220)

**【Abstract】** Type 2 diabetes is one of the fastest growing metabolic diseases in the world. It is predicted that the number of diabetes patients will increase to 642 million by 2040, of which 30%~40% will develop into diabetes nephropathy. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is a peptide composed of 70 amino acids, which is homologous to insulin and has insulin-like effects. It also plays an important role in cell proliferation, differentiation, apoptosis, metabolism, embryonic development, tumor occurrence, and development. In recent years, many studies have found that IGF-1 directly or indirectly participates in the pathophysiological process of diabetes, and is closely related to the occurrence and development of diabetes nephropathy through insulin related signaling pathways. Cyclic glycine proline (cGP) is a metabolite of IGF-1 and participates in the regulation of IGF-1. cGP/IGF-1 represents the biologically active IGF-1. This article reviews the possible role of IGF-1 in type 2 diabetes and type 2 diabetes nephropathy, and provides new ideas for its treatment and prevention.

**【Key words】** Type 2 diabetes; Diabetic nephropathy; Insulin-like growth factor-1; Cyclic glycine proline

2 型糖尿病是一种代谢性疾病,以高血脂、高血糖、胰岛素抵抗为特点,其发病率和病死率高<sup>[1]</sup>。随着世界各地 2 型糖尿病发病率的增高,2 型糖尿病肾病的发病率也随之增高,目前 2 型糖尿病肾病已成为终末期肾脏疾病的重要病因(约占 35%)。2 型糖尿病肾病的治疗现状是发病率高且逐年攀升、治疗效果有限、药物不良反应多<sup>[2]</sup>。现阶段,2 型糖尿病高发病率以及 2 型糖尿病肾病的治疗仍具有挑战性,这无疑给个人、家庭、社会及国家带来沉重的负担<sup>[3]</sup>。因此,探索 2 型糖尿病和 2 型糖尿

病肾病发生发展机制,拓展其防治新思路、新途径十分必要,且具广泛实用性。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)由二硫键连接的  $\alpha$  链和  $\beta$  链组成,与胰岛素氨基酸序列同源性接近 50%,它具有类胰岛素作用,主要功能是调节细胞增殖、分化、凋亡以及机体的代谢。已有研究发现,IGF-1 直接或间接参与了糖尿病的病理生理过程,与 2 型糖尿病肾病的发生、发展存在紧密联系<sup>[4-5]</sup>。因此,本文就 IGF-1 与 2 型糖尿病及其并发症 2 型糖尿病肾病之间的作用关系进行综述。

## 1 胰岛素样生长因子系统概述

胰岛素样生长因子(IGF)轴是由 2 种生长因子(IGF-1 和 IGF-2)、6 种胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP-1~IGFBP-6)和 2 种膜受体(IGF-1R 和 IGF-2R)组成的家族。它的主要功能是调节细胞增殖、分化和凋亡<sup>[6]</sup>。

IGF-1 是一种由 70 个氨基酸组成的多肽,与胰岛素具有同源性,具有类胰岛素作用,又在细胞增殖、分化、凋亡以及机体的代谢、胚胎发育、肿瘤发生和发展等过程中发挥着重要作用。IGF-1 是广泛存在于人体血浆和大多数组织中的肽生长因子。IGF-1 主要由肝脏组织生成,此外,少量 IGF-1 也可由肌肉、肾脏、心脏、脑等组织器官生成。人体内含量最多的胰岛素样生长因子和结合蛋白分别是 IGF-1 和 IGFBP-3。IGF-1 可以在肾脏中合成并从肾小球释放,IGF-1 是生长激素的主要效应激素,通过旁分泌、内分泌、自分泌 3 种形式作用于靶细胞和靶器官<sup>[7]</sup>。在肾脏 IGF-1 既可以通过自分泌和旁分泌,也可以通过内分泌等作用形式促进细胞的分化。IGF-1 可以刺激肾小球系膜细胞和近端小管上皮细胞内 DNA 合成,促进细胞肥大、扩张微血管、增加肾血浆流量及提高近端小管细胞表面 Na<sup>+</sup>-H 交换子活性从而促进对 Na<sup>+</sup>的吸收。

IGF-1 通过介导生长激素的作用,发挥其刺激组织细胞生长、分化的功能,同时可促进细胞 RNA 和 DNA 的合成及细胞增殖。

## 2 IGF-1 与 cGP 的关系

IGF-1 作为一种代谢因子,能够调节血糖血脂水平,改善胰岛 β 细胞功能,改善 2 型糖尿病的发生发展。肾脏既是 IGF-1 的合成部位,也是降解部位,同时还是其靶器官之一。IGF-1 对糖尿病肾病作用有利有弊,大部分研究者认为,IGF-1 在糖尿病肾病早期可使肾脏肥大和肾小球血流量处于高动力状态,进一步导致肾脏系膜细胞增生和基质堆积,促进 2 型糖尿病肾病的发生发展。在研究和临床应用中,对 IGF-1 的准确测量至关重要,由于常规的 IGF-1 测量方法只能测出血清总 IGF-1 水平,而不能测量出游离 IGF-1(游离 IGF-1 为有功能 IGF-1)。因此研究者们把目标放在了环状甘氨酸—脯氨酸(cGP)上。cGP 是 IGF-1 的稳定代谢物,保留了与胰岛素样生长因子结合蛋白 3 的结合亲和力,并有效地以浓度依赖方式和 IGF-1 竞争与血浆 IGFBP-3 结合。这种高亲和力结合可防止 IGF-1 激活其功能或者受体,IGF-1/IGFBP-3 的比例已被评估为未结合生物活性物量的标志物<sup>[8]</sup>。最近的临床和实验研究表明,cGP 与 IGF-1 的相对浓度(cGP/IGF1 摩尔比)代表血浆中生物可利用 IGF-1 的量,并已被证明是功能性 IGF-1 的可靠生物标志物<sup>[8-10]</sup>。血浆 cGP/IGF-1 摩尔比代表循环中 IGF-1 的生物活性<sup>[8,11]</sup>,可能成为预测 2 型糖尿病及 2 型糖尿病肾病发生发展的新型预测因子和治疗靶点。

## 3 IGF-1 与 2 型糖尿病

根据世界卫生组织统计,目前全球约有 4.22 亿糖尿病患者<sup>[12-13]</sup>,2 型糖尿病本质是胰岛 β 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>,从而导致高胰岛素血症。高胰岛素血症加剧了代谢紊乱,导致 β 细胞功能衰竭和 2 型糖尿病的发展。国内外报道资

料显示,糖尿病患者血清 IGF-1 水平是降低的,IGF-1 水平与胰岛 β 细胞的凋亡密切相关,临床上用以评估治疗效果和预后<sup>[15]</sup>。IGF-1 与肝糖代谢和 2 型糖尿病的发展相关,通过向 2 型糖尿病或严重胰岛素抵抗患者注射 IGF-1 可增加胰岛素敏感性<sup>[16]</sup>。IGF-1 具有调节血糖、促细胞组织分化的功能,维持循环 IGF-1 水平对预防 2 型糖尿病发生发展有非常重要的意义<sup>[17]</sup>。下面将从 IGF-1 调节血糖血脂、改善 β 细胞功能两方面分别进行阐述。

3.1 IGF-1 调节血糖与血脂作用 IGF-1 不是调节血糖的主要细胞因子,但同样可以参与调节葡萄糖稳态。以往的研究已经报道,IGF-1 水平低的人容易患糖尿病<sup>[18]</sup>。IGF-1 已被证明可在禁食期间增加脂肪酸 β 氧化,并在调节脂质代谢和 2 型糖尿病中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。

3.2 IGF-1 与 β 细胞关系 宣睿<sup>[20]</sup>研究表明,糖尿病患者血清 IGF-1 平均水平低于非糖尿病对照组。IGF-1 具有促进胰岛素分泌以及胰岛 β 细胞生长、分化的作用。IGF-1 具有刺激 β 细胞 DNA 合成,诱导 β 细胞增殖的作用。胰岛素介导的 IRS1/PI3K/Akt/FOXO1 信号传导已被证明与胰岛 β 细胞功能密切相关<sup>[16]</sup>。同时 IRS1/PI3K/Akt/FOXO1 信号通路也可参与胰岛素的激活,以调控代谢<sup>[21]</sup>。FOXO1 作为 PI3K/Akt 信号通路的靶蛋白,在改善胰岛细胞功能,改善胰岛素抵抗,纠正脂质代谢紊乱,以及干预 2 型糖尿病的发生发展有重要作用<sup>[22-23]</sup>。Wang 等<sup>[24]</sup>表示胰岛素介导的 IRS1/PI3K/Akt/FOXO1/GSK3β 信号传导与胰岛 β 细胞功能、肝糖代谢以及 2 型糖尿病相关。目前的研究结果表明,IGF-1/IGF-1R 信号传导促进 IRS1/PI3K/Akt/FOXO1 途径的激活,增强胰岛素分泌,缓解氧化损伤,以及抑制糖酵解<sup>[16]</sup>。给予重组人 IGF-1 可改善胰岛素抵抗患者和 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性。综上所述,IGF-1 可以抑制 STZ 处理的胰岛 β 细胞的凋亡,通过激活 IRS1/PI3K/Akt/FOXO1 途径的功能改善胰岛 β 细胞。上述发现有助于开发新型药物以及研发 2 型糖尿病有效治疗新靶点。

## 4 IGF-1 与 2 型糖尿病肾病

2 型糖尿病肾病的发病率高,占糖尿病患者的 30%~40%<sup>[25]</sup>,是糖尿病常见微血管并发症之一。2 型糖尿病肾病主要病理变化包括肾小球肥大和肾小球基底膜及系膜基质扩张和增殖、蛋白尿,最终导致纤维化和肾小球硬化。IGF-1 强力调节肾小球和肾小管细胞,是维持肾脏结构和功能的生长因子,也是 2 型糖尿病肾病发病机制的重要因素<sup>[26]</sup>。

4.1 IGF-1 与肾脏的病理生理 生长激素(GH)和 IGF-1 促进肾脏生长,增加肾血流量和肾小球滤过率。在促进肾脏发育和维持肾脏正常功能方面,生长激素/IGF-1 系统起着重要作用。在相关动物实验中,生长激素受体虽然很小,敲除小鼠生长激素受体,肾脏不成比例的缩小。相比之下,让小鼠出生的体质量低于正常小鼠体质量的 40%并敲除小鼠 IGF-1 基因,会发现小鼠体质量随后下降到正常体质量的 30%,肾脏成比例的缩小,包括肾小球和肾单位数减少。啮齿动物和人类注射 IGF-1 后肾血浆流量和肾小球滤过率(GFR)均增加。微穿刺研究也表明 IGF-1 增加肾单位肾小球滤过率和血流量超滤系数并降低

传出小动脉阻力。有研究发现,单侧肾切除后,剩余肾脏编码 IGF-1 受体的转录水平会增加<sup>[27]</sup>。包括糖尿病在内的许多疾病状态下,肾脏 IGF-1 信号有所增强。GH 和 IGF-1 可以通过上皮协同作用刺激钠转运皮质集合管中的钠通道。

4.2 IGF-1 与糖尿病肾病双刃剑作用 有研究发现,IGF-1 和 2 型糖尿病肾病存在着一定联系,是 2 型糖尿病肾病进展过程中的重要一环<sup>[28-29]</sup>。IGF-1 对 2 型糖尿病肾病有利有弊,总结如下。

4.2.1 IGF-1 对糖尿病肾病保护作用:IGF-1 是一种在生物体生长发育中起关键作用的细胞增殖调节因子,参与糖代谢和脂质代谢调节过程<sup>[30]</sup>。如上所述生长激素/IGF-1 系统在促进肾脏发育和维持肾脏正常功能方面发挥重要作用。有研究表明<sup>[31]</sup>,在 2 型糖尿病肾病早期,IGF-1 通过刺激近端肾小管细胞与肾小球系膜细胞增殖的方式增加肾脏血流量和肾小球滤过率,从而参与被高糖毒性损伤的肾小球修复。在一定程度上延缓了糖尿病肾病的发生发展。同时 IGF-1 可以抑制胰岛 β 细胞的凋亡,促进其增殖,并调节血糖、血脂,增强胰岛素敏感性。高血糖自身的影响以及高血糖导致的肾脏血流动力学改变是导致 2 型糖尿病肾病的基础。因此理论上说,IGF-1 可以改善 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、增强胰岛素敏感性,可能有防止 2 型糖尿病肾病发生和发展的作用。

4.2.2 IGF-1 对糖尿病肾病促进作用:2 型糖尿病肾病患者血清 IGF-1 水平明显高于单纯 2 型糖尿病患者<sup>[32]</sup>。2 型糖尿病肾病是以早期肾小球高滤过率和肾肥大特征,这与 IGF-1 水平升高有关<sup>[33]</sup>。在 2 型糖尿病条件下,肾脏 IGF-1 过度表达可引起肾小球肥大、肾小球高滤过率、系膜细胞增生等病变<sup>[34-35]</sup>,进而导致 2 型糖尿病肾病,其机制有:(1)在高血糖环境中,IGF-1 可增加肾脏一氧化氮的生成,加速了细胞外基质堆积和肾小球血流动力学改变,一氧化氮通过促进基质堆积和肾脏系膜细胞增生导致 2 型糖尿病肾病的发生<sup>[33,36-37]</sup>;(2)IGF-1 可通过诱导肾脏激肽释放酶,进一步增加肾素释放<sup>[38]</sup>;(3)IGF-1 导致脂质沉积于系膜区,产生泡沫细胞,最终导致系膜细胞的功能受到损伤;(4)IGF-1 加快葡萄糖转运,增加系膜细胞对葡萄糖的摄入,促进基质产生;(5)IGF-1 通过诱导系膜细胞产生大量层黏蛋白和胶原蛋白 IV,促进细胞和基质增生。Levin-Iaina 等<sup>[33]</sup>发现非肥胖糖尿病大鼠 IGF-1 在肾脏中蓄积并有早期肾肥大表现,表明 IGF-1 作用于 2 型糖尿病肾病的发展过程。

IGF-1 对 2 型糖尿病肾病是一把双刃剑,其对 2 型糖尿病肾病有害还是有利尚未完全明了。笔者认为,在 2 型糖尿病阶段,IGF-1 可以增加胰岛素的敏感性,降低高血糖,对 2 型糖尿病肾病有一定的预防作用。但是一旦发展成 2 型糖尿病肾病,IGF-1 则促进了 2 型糖尿病肾病的发生和发展。IGF-1 与 2 型糖尿病肾病具有相关性,并可能充当监测 2 型糖尿病肾病病变的有效指标。然而由于 2 型糖尿病肾病病变机制的复杂性和多样性,IGF-1 的发病机制需要进一步检验和临床验证<sup>[39]</sup>。

## 5 小结与展望

综上所述,在高血糖和糖尿病状态下,IGF-1 在一定生物学

水平下可以增强胰岛素敏感性,对 2 型糖尿病的发生发展起到保护作用。但同时,局部组织高水平的 IGF-1 又可能促进 2 型糖尿病肾病的发生发展。综合而言,IGF-1 在 2 型糖尿病及 2 型糖尿病肾病发生发展中扮演重要角色,有望为预防和治疗 2 型糖尿病及 2 型糖尿病肾病提供新的思路和方法,又因 cGP 能提高体内 IGF-1 生物利用度及生物学功能,cGP/IGF-1 代表有生物活性 IGF-1,笔者推测 cGP/IGF-1 比值或许能够成为预测 2 型糖尿病及 2 型糖尿病肾病发生发展的新型预测因子和治疗靶点。

## 参考文献

- [1] Turkmen K, Karagoz A, Kucuk A. Sirtuins as novel players in the pathogenesis of diabetes mellitus [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(6): 894-900. DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.894.
- [2] Johnson SA, Spurney RF. Twenty years after ACEIs and ARBs; Emerging treatment strategies for diabetic nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(10): 807-820. DOI: 10.1152/ajprenal.00266.2015.
- [3] Lin YC, Chang YH, Yang SY, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease [J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(8): 662-675. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.02.007.
- [4] Liu F, Wang Y, Zhao Q, et al. Association between uric acid and insulin-like growth factor-1 in type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 4017-4023. DOI: 10.2147/IJGM.S323579.
- [5] Zhang X, Jiang Y, Huang Q, et al. Exosomes derived from adipose-derived stem cells overexpressing glyoxalase-1 protect endothelial cells and enhance angiogenesis in type 2 diabetic mice with limb ischemia [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2021, 12(1): 403. DOI: 10.1186/s13287-021-02475-7.
- [6] Drogan D, Schulze MB, Boeing H, et al. Insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 in relation to the risk of type 2 diabetes mellitus; Results from the EPIC-potsdam study [J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(6): 553-560. DOI: 10.1093/aje/kwv188.
- [7] Vottero A, Guzzetti C, Loche S. New aspects of the physiology of the GH-IGF-1 axis [J]. *Endocr Dev*, 2013, 24: 96-105. DOI: 10.1159/000342573.
- [8] Guan J, Gluckman P, Yang P, et al. Cyclic glycine-proline regulates IGF-1 homeostasis by altering the binding of IGFBP-3 to IGF-1 [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 43-88. DOI: 10.1038/srep04388.
- [9] Singh-mallah G, Singh K, McMahon CD, et al. Maternally administered cyclic glycine-proline increases insulin-like growth factor-1 bioavailability and novelty recognition in developing offspring [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(8): 3130-3139. DOI: 10.1210/en.2016-1189.
- [10] Fan D, Krishnamurthi R, Harris P, et al. Plasma cyclic glycine proline/IGF-1 ratio predicts clinical outcome and recovery in stroke patients [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(4): 669-677. DOI: 10.1002/acn3.743.
- [11] Fan D, Pitcher T, Dalrymple-Alford J, et al. Changes of plasma cGP/IGF-1 molar ratio with age is associated with cognitive status of Parkinson disease [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2020, 12(1): 12025. DOI: 10.1002/dad2.12025.



- [12] Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4): 206-222. DOI: 10.1038/s41581-019-0234-4.
- [13] Gnesin F, Thuesen ACB, Kahler LKA, et al. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 6(6): CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2.
- [14] Rachdaoui N. Insulin: The friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1770. DOI: 10.3390/ijms21051770.
- [15] 李沛玲, 杨兆凤, 卢海霞. 血清 IGF-1、ATF3 在糖尿病肾病患者中的表达及其与蛋白尿的关系 [J]. *宁夏医学杂志*, 2023, 45(11): 961-964, 956. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2023.11.0961.
- [16] Cui F, He X. IGF-1 ameliorates streptozotocin-induced pancreatic beta cell dysfunction and apoptosis via activating IRS1/PI3K/Akt/FOXO1 pathway [J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(5-6): 669-680. DOI: 10.1007/s00011-022-01557-3.
- [17] 刘芳. 2 型糖尿病患者胰岛素样生长因子-1 与代谢指标的相关性研究 [D]. 济宁: 济宁医学院, 2023.
- [18] Chen HY, Huang W, Leung VH, et al. Functional interaction between SNPs and microsatellite in the transcriptional regulation of insulin-like growth factor 1 [J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(9): 1289-1297. DOI: 10.1002/humu.22363.
- [19] Zeng Q, Zou D, Zeng Q, et al. Association between insulin-like growth factor-1 rs35767 polymorphism and type 2 diabetes mellitus susceptibility: A meta-analysis [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 774489. DOI: 10.3389/fgene.2021.774489.
- [20] 宣睿. 2 型糖尿病腹型肥胖、胰岛素抵抗与生长激素/IGF-1 相关性研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [21] Deng Q, Ma D, Sun G, et al. PTEN influences insulin and lipid metabolism in bovine hepatocytes in vitro [J]. *J Dairy Res*, 2019, 86(1): 73-76. DOI: 10.1017/S0022029919000128.
- [22] Liu TY, Shi CX, Gao R, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(10): 839-850. DOI: 10.1042/CS20150009.
- [23] Du L J, Pang B, Tan YM, et al. Banxia Xiexin Decoction ameliorates t-BHP-induced apoptosis in pancreatic beta cells by activating the PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3695689. DOI: 10.1155/2020/3695689.
- [24] Wang HY, Li QM, Yu NJ, et al. Dendrobium huoshanense polysaccharide regulates hepatic glucose homeostasis and pancreatic beta-cell function in type 2 diabetic mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 211: 39-48. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.01.101.
- [25] Reddy MA, Tak Park J, Natarajan R. Epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33(4): 341-353. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2013.05.006.
- [26] Bach LA, Hale LJ. Insulin-like growth factors and kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(2): 327-336. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.05.024.
- [27] Kamenicky P, Mazziotti G, Lombes M, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: Pathophysiological and clinical implications [J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(2): 234-281. DOI: 10.1210/er.2013-1071.
- [28] 张英杰, 王秉新, 朱剑南, 等. 健脾益肾方加减对早中期糖尿病肾病患者疗效及血清转化生长因子- $\beta_1$ 、胰岛素样生长因子-1、血管内皮生长因子的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(1): 118-122. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.230119.
- [29] 杨靖. 2 型糖尿病患者血清 IGF-1 和 IGFBP-3 与 eGFR 的相关性分析及预测 2 型糖尿病患者糖尿病肾病风险的列线图 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
- [30] Ding J, Sullivan DA. The effects of insulin-like growth factor 1 and growth hormone on human meibomian gland epithelial cells [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(5): 593-599. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.8295.
- [31] Yu J, Da J, Dong R, et al. IGF-1R inhibitor ameliorates diabetic nephropathy with suppressed HMG1/TLR4 pathway [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2018, 18(3): 241-250. DOI: 10.2174/1871530318666180131102707.
- [32] 孙小桐. IGF-1 与 2 型糖尿病脂代谢及微血管病变的相关性研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [33] Levin-Iaina N, Iaina A, Raz I. The emerging role of NO and IGF-1 in early renal hypertrophy in STZ-induced diabetic rats [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(3): 235-243. DOI: 10.1002/dmrr.1172.
- [34] 卢鹏, 吴玉梅. 复方灵芝健肾汤对糖尿病大鼠肾脏及尿 AGT 和 IGF-1 表达的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(3): 80-84. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2015.03.023.
- [35] 汪琼, 金国玺, 于磊. 血清胰岛素样生长因子-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3 与 2 型糖尿病肾病的关系 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2016, 41(5): 586-588. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.05.009.
- [36] Takamiya Y, Fukami K, Yamagishi S, et al. Experimental diabetic nephropathy is accelerated in matrix metalloproteinase-2 knockout mice [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(1): 55-62. DOI: 10.1093/ndt/gfs387.
- [37] 朱梦迪, 杨杨. IGF-1 和 IGFBP-3 在代谢性疾病中的研究 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2022, 51(3): 437-442. DOI: 10.3870/j.jssn.1672-0741.2022.03.024.
- [38] 魏靖, 朱慧楠. 糖尿病肾病患者血清胰岛素抵抗指数、胰岛素样生长因子-1 与炎症因子表达水平的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(3): 546-547. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.03.013.
- [39] Li X, Wu TT, Chen J, et al. Elevated expression levels of serum insulin-like growth factor-1, tumor necrosis factor-alpha and vascular endothelial growth factor 165 might exacerbate type 2 diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(1): 108-114. DOI: 10.1111/jdi.12542.

(收稿日期: 2023-10-10)