

# 胰岛素样生长因子结合蛋白3在疾病诊断与风险评估中的潜在价值

张志芳<sup>1</sup>, 肖卫华<sup>1</sup>, 周末艾<sup>2</sup> (<sup>1</sup>上海体育学院, 上海市 200438; <sup>2</sup>国家体育总局科研所, 北京市 100061)

## 文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 胰岛素样生长因子 1 在调节多种细胞的生长、增殖、分化、凋亡方面发挥了重要作用。IGFBP-3 是胰岛素样生长因子 1 主要的结合蛋白, 作为载体运输胰岛素样生长因子 1, 使得胰岛素样生长因子 1 和胰岛素样生长因子 1 型受体结合, 产生了不同的细胞生物学效应。IGFBP-3 是一种细胞生长的抑制剂, 可通过一些分子机制促进细胞凋亡, 因而在癌症发生发展进程中发挥着重要的作用。
- 2 文章增加的新信息: 分析胰岛素样生长因子结合蛋白 3 与多种疾病的关系, 及其在这些疾病诊断与风险评估中的潜在应用价值。
- 3 临床应用的意义: 胰岛素样生长因子结合蛋白 3 是一种癌症风险的保护剂, 是评估癌症风险的重要因子, 具有潜在的应用价值; 还与生长激素缺乏症、糖尿病相关; 并可与胰岛素样生长因子 1 协同作用对骨的生长分化发挥调控作用, 与骨质疏松有着紧密的联系, 可作为一种预测骨质疏松的潜在指标。

## 关键词:

组织构建; 组织工程; 胰岛素样生长因子 1; IGFBP-3; 癌症; 生长激素缺乏症; 糖尿病; 骨质疏松; 国家自然科学基金

## 主题词:

胰岛素样生长因子 I; 糖尿病; 癌

## 基金资助:

国家自然科学基金资助项目(31271273)

## 缩略语:

胰岛素样生长因子结合蛋白 3: insulin-like growth factor binding protein3, IGFBP-3

## 摘要

**背景:** 胰岛素样生长因子 1 在细胞的生长、增殖与分化等方面发挥了重要作用, 而 IGFBP-3 作为胰岛素样生长因子 1 的主要结合蛋白, 参与了对胰岛素样生长因子 1 生理功能的调控。

**目的:** 试图分析胰岛素样生长因子结合蛋白 3 与多种疾病的关系, 探索胰岛素样生长因子结合蛋白 3 在这些疾病诊断与风险评估中的潜在应用价值。

**方法:** 以“insulin-like growth factors 1; IGFBP-3; cancer; growth hormone deficiency; diabetes; osteoporosis”为检索词检索 PubMed 数据库、英文数据库及万方医学网。收集与胰岛素样生长因子结合蛋白 3 结构及功能相关的文献, 以及胰岛素样生长因子结合蛋白 3 与癌症、生长激素缺乏症、糖尿病及骨质疏松相关的文献, 最后选择 43 篇进行归纳总结。

**结果与结论:** 近年来, 胰岛素样生长因子结合蛋白 3 的基因与癌症风险的相关性研究正逐渐成为一个研究热点。结果表明, 胰岛素样生长因子结合蛋白 3 是一种癌症风险的保护剂, 是评估癌症风险的重要因子, 具有潜在的应用价值。胰岛素样生长因子结合蛋白 3 还与生长激素缺乏症、糖尿病相关, 并可与胰岛素样生长因子 1 协同作用对骨的生长分化发挥调控作用, 与骨质疏松有着紧密的联系, 可作为一种预测骨质疏松的潜在指标。

张志芳, 肖卫华, 周末艾. 胰岛素样生长因子结合蛋白 3 在疾病诊断与风险评估中的潜在价值[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(38):6210-6215.

## The potential values of insulin-like growth factor binding protein 3 in disease diagnosis and risk assessment

Zhang Zhi-fang<sup>1</sup>, Xiao Wei-hua<sup>1</sup>, Zhou Wei-ai<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China; <sup>2</sup>China Institute of Sport Science, Beijing 100061, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Insulin-like growth factor 1 (IGF1) plays an important role in cell growth, proliferation and differentiation. Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3), as the main binding protein of IGF1, is involved in the regulation of IGF1.

**OBJECTIVE:** To attempt to analyze the relation of IGFBP-3 and various diseases, and to explore the potential values of IGFBP-3 in disease diagnosis and risk assessment.

**METHODS:** Databases of PubMed, Science Direct and Wanfang database were retrieved with key words of “insulin-like growth factors 1; IGFBP-3; cancer; growth hormone deficiency; diabetes; osteoporosis” in English and Chinese, respectively, by screening titles and abstracts to search papers related to IGFBP-3 structure and function as well as relationship of IGFBP-3 with cancer, growth hormone deficiency, diabetes, osteoporosis. Finally, 43

张志芳, 女, 1989年生, 山西省大同市人, 汉族, 上海体育学院在读硕士, 主要从事女子体操运动员骨骼发育中 IGFBP-3 基因多态性的研究。

通讯作者: 肖卫华, 博士, 副教授, 上海体育学院, 上海市 200438

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.

2014.38.025

[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2014)38-06210-06

稿件接受: 2014-08-19

articles were summarized according to inclusion criteria.

**RESULTS AND CONCLUSION:** In recent years, the relationship between gene of IGFBP-3 and risk of cancer is becoming a hot research topic. The results show that IGFBP-3 is a protective agent of cancer risk, and it is an important factor in evaluating the risk of cancer, exhibiting a potential application value. IGFBP-3 is also associated with growth hormone deficiency and diabetes. In addition, IGFBP-3 can assist IGF-1 to play the regulatory role in bone growth and differentiation, which is closely linked with osteoporosis. Therefore, IGFBP-3 can be a potential predictor for osteoporosis.

**Subject headings:** insulin-like growth factor I; diabetes mellitus; carcinoma

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 31271273

Zhang ZF, Xiao WH, Zhou WA. The potential values of insulin-like growth factor binding protein 3 in disease diagnosis and risk assessment. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(38):6210-6215.

## 0 引言 Introduction

近年来有关胰岛素样生长因子1、胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein3, IGFBP-3)研究的领域一直是个热点,胰岛素样生长因子1是一种主要由肝脏产生,并由垂体分泌的生长激素产生作用的蛋白质<sup>[1]</sup>。胰岛素样生长因子1在调节多种细胞的生长、增殖、分化、凋亡方面发挥了重要作用<sup>[2]</sup>。IGFBP-3是胰岛素样生长因子1主要的结合蛋白,作为载体运输胰岛素样生长因子1,使得胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子1型受体结合,产生了不同的细胞生物学效应<sup>[3]</sup>。IGFBP-3是一种细胞生长的抑制剂,可通过一些分子机制促进细胞凋亡<sup>[4]</sup>,因而在癌症发生发展进程中发挥着重要的作用。

近年来,IGFBP-3基因与癌症风险的相关性研究正逐渐成为一个研究热点。结果表明,IGFBP-3是一种癌症风险的保护剂,它是一种评估癌症风险的重要因子。IGFBP-3还和生长激素缺乏症及糖尿病相关。此外,IGFBP-3还可与胰岛素样生长因子1协同作用对骨的生长分化发挥调控作用,但其过度表达或不足不利于骨的生长发育<sup>[5-6]</sup>,因而与骨质疏松有着紧密的联系。因此,文章将对近年的相关文献进行梳理,试图分析IGFBP-3与上述多种疾病的关系,和探索IGFBP-3在这些疾病诊断与风险评估中的潜在应用价值,为临床应用提供一定的参考依据。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 资料来源

**检索时间范围:** 2002年5月至2014年5月。

**检索数据库:** PubMed数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)、英文数据库(<http://www.sciencedirect.com/>)、万方医学网(<http://med.wanfangdata.com.cn/>)。

**检索词:** insulin-like growth factors 1; IGFBP-3; cancer; growth hormone deficiency; diabetes; osteoporosis

### 1.2 检索方法

**纳入标准:** ①与IGFBP-3结构及功能相关的文献。②

IGFBP-3与癌症相关的文献。③IGFBP-3与生长激素缺乏症相关的文献。④IGFBP-3与糖尿病相关的文献。⑤IGFBP-3与骨质疏松相关的文献。

**排除标准:** 与研究目的相关性差及内容重复、陈旧的研究。

**质量评估:** 根据纳入标准分别检索得到相关文献200余篇,经阅读标题和摘要进行初筛,最后选择43篇进行归纳总结,其中英文文献42篇,中文文献1篇,包括基础研究和临床研究。

## 2 结果 Results

**2.1 IGFBP-3的结构** IGFBP-3即胰岛素样生长因子结合蛋白3,人体的IGFBP-3是由264个氨基酸组成的相对分子质量为28.700 0的蛋白质,在血液、细胞外基质、细胞内发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。

IGFBP-3结构主要由3个大致相等的不同区域组成,发挥着不同的功能。第一区域为保守的氨基端区域,IGFBP-3一共有18个半胱氨酸,12个在此区域,与胰岛素样生长因子结合的重要氨基酸残基也在此区域。第二区域为变化多样的中间区域,此区域包含了95个氨基酸,将氨基端和羧基端区域分隔开。而且IGFBP-3只在中间区域进行翻译后修饰(糖基化、磷酸化)。糖基化可以影响细胞间的相互作用,磷酸化可以影响胰岛素样生长因子与蛋白酶结合的敏感性和亲和力。第三区域为保守的羧基端区域,此区域有6个半胱氨酸,3个二硫键。羧基端的18个残基单位可与肝素结合,同时也可和其他黏多糖及细胞表面聚糖结合。此外,羧基端区域的其他氨基酸残基可与细胞表面、细胞基质及细胞核上的运输蛋白 $\beta$ 等蛋白质结合<sup>[3]</sup>。

### 2.2 IGFBP-3的功能

**2.2.1 调节胰岛素样生长因子1的作用** IGFBP-3是胰岛素样生长因子1主要的结合载体,在由IGFBP-3、酸不稳定性蛋白亚单位和胰岛素样生长因子组成的复合体中结合了75%~90%的胰岛素样生长因子1,延长了胰岛素样生长因子1的半衰期<sup>[3]</sup>。在IGFBP-3的协助下,胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子1型受体结合,产生了不同的细

胞生物学效应,包括细胞增殖和分化,增强了代谢活动和细胞的抗凋亡活动<sup>[3]</sup>。此外,IGFBP-3可抑制和促进胰岛素样生长因子1功能活动,调节胰岛素样生长因子1和细胞表面受体的相互作用<sup>[7]</sup>。

**2.2.2 诱导细胞凋亡** 研究显示,IGFBP-3可作为细胞凋亡的调节剂。类视黄醇X受体(retinoid X receptor- $\alpha$ , RXR $\alpha$ )是IGFBP-3与细胞核结合的一部分,IGFBP-3与其结合后可介导细胞凋亡。近期研究发现,IGFBP-3与RXR配基VTP194204结合,可抑制前列腺癌细胞的生长,介导肿瘤细胞凋亡<sup>[8]</sup>。然而有研究表明IGFBP-3可以一种独立于胰岛素样生长因子的方式,无需在细胞核上聚集都可介导细胞凋亡<sup>[9]</sup>。此外,IGFBP-3可增强干扰素 $\gamma$ 介导的细胞凋亡和抑制细胞分化的作用,间接促进肿瘤细胞凋亡<sup>[10]</sup>。

**2.2.3 对生长、血糖及骨的作用** 研究显示,IGFBP-3过度表达的转基因小鼠出生时体质量、身长及以后的生长与正常对照组相比没有降低,但是脑质量却降低了<sup>[11]</sup>。提示IGFBP-3过度表达对身体的部分生长发育是不利的。

人体的IGFBP-3在小鼠中过度表达会使小鼠空腹血糖升高。对该转基因小鼠进行糖耐量测试,发现葡萄糖降低幅度减慢。在胰岛素耐量测试中发现胰岛素降低速度减慢。总之,IGFBP-3在体内的过度表达会延长胰岛素的清除率,降低葡萄糖刺激胰岛素分泌<sup>[12]</sup>。

IGFBP-3在体内过度表达会导致骨量减少。人体的IGFBP-3cDNA在转基因小鼠中过度表达,使得此种转基因小鼠骨密度、骨钙等降低<sup>[5]</sup>。IGFBP-3缺乏会导致骨的体积分数(BV/TV)降低,破骨细胞分化因子增加,这些都不利于骨的生长。IGFBP-3的缺乏同时会导致血液中胰岛素样生长因子1的大幅度降低,胰岛素样生长因子1的降低影响了骨细胞的增殖和分化、成熟,间接影响了骨的生长发育<sup>[6]</sup>。

## 2.3 IGFBP-3和癌症

**2.3.1 IGFBP-3水平变化和癌症** IGFBP-3是一种肿瘤抑制剂,可抑制胰岛素样生长因子和其受体结合,从而阻碍了胰岛素样生长因子促进肿瘤细胞有丝分裂功能活动,同时可通过独立胰岛素样生长因子方式促进细胞凋亡<sup>[13]</sup>。无论是实验研究还是流行病学研究都证实IGFBP-3是一种癌症风险的保护剂。它是一种评估癌症风险的重要因子。大多数研究表明,高水平的胰岛素样生长因子1和低水平的IGFBP-3与癌症的高风险有密切的关系。

Chen等<sup>[14]</sup>学者对前列腺癌患者进行了9年的跟踪研究,发现IGFBP-3水平的增加会相应降低前列腺癌的风险。Weiss等<sup>[15]</sup>学者发现,胰岛素样生长因子1/IGFBP-3的摩尔比率增加和肥胖男性的前列腺癌患病风险增加显著相关。

Rinaldi等<sup>[16]</sup>对1 081例患有浸润性乳腺癌的女性做了相关研究,发现胰岛素样生长因子1浓度增加和乳腺癌风

险增加显著相关,在2年内IGFBP-3的增加与癌症诊断风险降低相关。此种相关性仅限于50岁以上的女性,而在年轻女性中没有发现这两种因子和乳腺癌风险的关系。Vatten等<sup>[17]</sup>对挪威小于50岁的患有乳腺癌的女性生理指标进行了分析,发现乳腺癌女性的胰岛素样生长因子1浓度显著高于正常对照组。通过校正胰岛素样生长因子1、年龄和血液收集的时间,发现IGFBP-3水平变化与乳腺癌风险呈负相关关联。而且胰岛素样生长因子1水平最高而IGFBP-3水平最低时,乳腺癌风险最高。Duggan等<sup>[18]</sup>研究发现,高水平胰岛素样生长因子1和高胰岛素样生长因子1/IGFBP-3比率会增加乳腺癌女性死亡率风险。

Unsala等<sup>[19]</sup>发现肺癌患者的IGFBP-3水平相对正常对照组较低。

Yagy等<sup>[20]</sup>的研究显示IGFBP-3水平和胆囊癌及胆道癌风险呈负相关关系。

**2.3.2 IGFBP-3基因多样性与癌症** 近年来,很多学者已经深入到微观水平研究IGFBP-3与癌症的关系。研究已经证实IGFBP-3基因多样性的变化和癌症风险具有一定的相关性。最常见的是IGFBP-3-202位置单核苷酸序列的多样性。研究显示,癌症的高风险和AA基因型及CC基因型紧密相关。一些研究显示AA基因型的癌症风险较高;而另一些研究则表明CC基因型的癌症风险较高。

Han等<sup>[13]</sup>学者对韩国肺癌患者IGFBP-3基因进行了监测分析,发现IGFBP-3 A-C单体基因型和女性增高的肺癌风险显著相关。IGFBP-3启动子多样性(-1590C>A和-202A>C)可能是一种和肺癌相关的基因风险因子。Moon等<sup>[21]</sup>在非小细胞肺癌患者中发现这种癌症的风险和IGFBP-3-202AA基因型显著相关。相比CC基因型,携有AC或AA基因有较高的非小细胞肺癌风险。Safarinejad<sup>[22]</sup>的研究显示,肾细胞癌患者的IGFBP-3AA基因的频率相对健康对照组显著增加。

Hernandez等<sup>[23]</sup>发现患有前列腺癌的非裔美国人的IGFBP-3-202CC及AC与IGFBP-3低水平有显著相关性。在前列腺癌发展进程中携有CC基因型的患者的癌症风险明显增加。Safarinejad<sup>[24]</sup>在膀胱癌患者中发现,IGFBP-3AA基因型和癌症风险显著降低相关,携有CC基因型的患者IGFBP-3水平相对其他基因型水平是最低的,癌症风险最高。吴琛等<sup>[25]</sup>将所构建的真核分泌型表达载体(pSectag-IGFBP3)转染人肾癌细胞786-O细胞后,检测细胞凋亡情况,结果显示,转染IGFBP-3的细胞凋亡率明显高于对照组正常细胞和转染空载体细胞的凋亡率,表明分泌表达的IGFBP-3可明显促进786-O细胞的凋亡。

综上所述,IGFBP-3水平变化及基因的差异和癌症风险具有密切关系。IGFBP-3水平降低,癌症风险会相应升高。IGFBP-3-202A/C基因类型和癌症风险显著相关。因此,IGFBP-3在癌症风险预测中可作为一种潜在的评定指标。

**2.4 IGFBP-3与生长激素缺乏症** 生长激素是胰岛素样生长因子1主要的调节因子,可介导肝脏及局部组织的胰岛素样生长因子1的表达,同时可直接或者间接地促进IGFBP-3的分泌<sup>[3]</sup>。Mauras等<sup>[26]</sup>在研究生长激素缺乏症患者从青春期到成年阶段生长激素治疗的效果时,发现生长激素缺乏症患者的IGFBP-3平均值相对正常组要偏低。Westwood<sup>[27]</sup>研究不同剂量生长激素对生长激素缺乏的侏儒大鼠胰岛素样生长因子轴和躯体及骨的生长影响时,发现经过生长激素治疗的大鼠,血清胰岛素样生长因子1、IGFBP-3水平增加。Jaffe等<sup>[28]</sup>学者对生长激素缺乏症的患者进行生长激素注射和生长激素丸药摄入干预后,发现胰岛素样生长因子1、IGFBP-3水平高于空白对照组。

以上研究说明,生长激素的缺乏会造成IGFBP-3水平的降低,经过生长激素治疗,IGFBP-3水平会升高。生长激素和IGFBP-3之间的密切关系提示IGFBP-3可能作为对生长激素缺乏的辅助测量指标。Stanley学者认为在儿童时期生长激素缺乏症的诊断具有挑战性,因为在一定程度上缺乏检测此病的金标准,诊断儿童时期生长激素缺乏症需要多种因素,如身体成分、青春期状态、生长激素测试。此外胰岛素样生长因子1和IGFBP-3的测量不能单独应用诊断此病,而结合其他指标对于诊断是有益的<sup>[29]</sup>。Quigley<sup>[30]</sup>对73个生长激素缺乏症患者的身体指标进行了评估,意在探究生长激素缺乏症潜在敏感的预测指标。研究显示,IGFBP-3平均标准差值对于长期生长激素缺乏症患者(先天生长激素缺乏症家族遗传史)来说,是很好的预测指标。AliA等<sup>[31]</sup>研究人员对52个身材矮小的儿童进行了测试,探究胰岛素样生长因子1、IGFBP-3在生长激素缺乏症矮小儿童中的评估价值,研究表明胰岛素样生长因子1和IGFBP-3在检测儿童生长激素缺乏症时有较高的敏感性和精确性,可作为一种相对的有价值的测量指标来辅助生长激素测试。

**2.5 IGFBP-3与糖尿病** 研究表明,在肝外组织的IGFBP-3的表达及生物活性的变化可影响碳水化合物的代谢,IGFBP-3表达的变化会直接或间接影响胰岛素分泌和功能活动<sup>[6]</sup>。IGFBP-3还可结合细胞蛋白质调节葡萄糖代谢,如和9-顺式视黄酸核受体- $\alpha$ 结合,同时也诱导肝胰岛素抵抗,使得肌肉葡萄糖摄取降低<sup>[32]</sup>。一些研究已经证实IGFBP-3与1型和2型糖尿病指标存在一定的相关性。

Lee等<sup>[33]</sup>学者的研究发现胰岛素样生长因子1和IGFBP-3在2型糖尿病青少年中显著升高,空腹血糖、胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白也相应增加。而且IGFBP-3水平和这些指标之间的相关性显著。因此, Lee认为IGFBP-3可能作为青少年2型糖尿病评价血糖控制和血脂异常发展的标志。Rajpathak<sup>[32]</sup>研究了女性2型糖尿病风险和胰岛素样生长因子轴的相关性,发现IGFBP-3和胰岛素在2型糖尿病女性中显著升高,IGFBP-3和2型糖尿病的发展紧密相关,IGFBP-3水平增加,糖尿病风险也会相

应升高。

Bideci等<sup>[34]</sup>发现1型糖尿病受试者的IGFBP-3水平相对对照组显著降低。同时Leger等<sup>[35]</sup>发现患有1型糖尿病儿童的胰岛素样生长因子1、IGFBP-3的平均值相比健康对照组较低。Capoluongo等<sup>[36]</sup>针对1型糖尿病的血压和胰岛素样生长因子1及IGFBP-3关系进行了研究,发现IGFBP-3水平降低,收缩压增加,IGFBP-3与收缩压之间呈负相关的关系。该研究认为IGFBP-3可作为一种预测1型糖尿病风险的检测标志。Kim等<sup>[37]</sup>发现1型糖尿病的IGFBP-3与糖化血红蛋白、总胆固醇、低密度脂蛋白呈显著正相关关系。

以上的一些研究显示,1型糖尿病和2型糖尿病的IGFBP-3变化不同,2型糖尿病患者IGFBP-3水平升高,而1型糖尿病则相反,这可能和2种糖尿病的发病机制不同有关。鉴于IGFBP-3与糖尿病患者血糖、血压、血脂等的相关性及和此病风险的关系,它可能作为一种预测和诊断糖尿病的潜在指标。

## 2.6 IGFBP-3与骨质疏松

**2.6.1 IGFBP-3对骨生长发育等代谢的作用** 胰岛素样生长因子1可介导成骨细胞分化,促进成骨细胞功能成熟<sup>[38]</sup>。在血液中,胰岛素样生长因子1与IGFBPs结合,主要是和IGFBP-3结合<sup>[2]</sup>。胰岛素样生长因子1与IGFBP-3结合的复合体再与胰岛素样生长因子1R受体(一种酪氨酸激酶受体)结合而发挥生物学效应<sup>[39]</sup>。IGFBP-3可抑制和促进胰岛素样生长因子1功能活动,调节胰岛素样生长因子1和细胞表面受体相互作用<sup>[7]</sup>。因而IGFBP-3可间接对骨的生长发育产生影响。然而,IGFBP-3在体内过度表达会导致骨量减少。人体的IGFBP-3cDNA在转基因小鼠中过度表达,使得此种转基因小鼠骨密度、骨钙等骨的增值指标降低,而尿脱氧吡啶诺林、破骨细胞周边组织等骨的再吸收指标显著增加。这些表明过度表达的IGFBP-3增加了破骨细胞数量和骨的再吸收,破坏了骨增值,对骨的形成具有显著负面影响<sup>[10]</sup>。此外,也有研究显示,IGFBP-3的过度表达增加了破骨细胞的数量和骨吸收,破坏了骨的增值,对骨的形成具有负面影响<sup>[40]</sup>。IGFBP-3缺乏也会对骨造成一定影响,在IGFBP3KO小鼠中,骨的体积分数(BV/TV)降低,破骨细胞分化因子增加,这些都不利于骨的生长。IGFBP-3的缺乏同时会导致血液中胰岛素样生长因子1的大幅度降低。胰岛素样生长因子1的降低影响了骨细胞的增值和分化、成熟<sup>[11]</sup>。所以,IGFBP-3缺乏和过度表达对骨的形成起到了负面效应。

**2.6.2 IGFBP-3可作为骨质疏松评定的潜在指标** 许多研究发现IGFBP-3水平降低和骨密度减少有密切关系,提示IGFBP-3可作为骨质疏松的评定的潜在指标。Amin等<sup>[41]</sup>发现在男性和绝经后妇女中,低水平的胰岛素样生长因子1、IGFBP-3和低骨密度密切相关。Sittadjody<sup>[42]</sup>发现绝经后女性的IGFBP-3水平降低了,而且跟骨密度也相应降

低。IGFBP-3水平和跟骨密度呈正相关关系。Koutroubakis<sup>[43]</sup>炎症性肠病的骨质疏松患者的IGFBP-3降低, 颈椎和腰椎的骨密度也相应降低, IGFBP-3与颈椎和腰椎骨密度呈显著正相关关系。

### 3 总结 Conclusion

综上所述, IGFBP-3和癌症、糖尿病、生长激素缺乏症、骨质疏松有密切关系。IGFBP-3是一种癌症风险的保护剂, 高水平的胰岛素样生长因子1和低水平的IGFBP-3与癌症的高风险有密切的关系。IGFBP-3最常见的-202A、C等位基因与癌症风险的相关性高。对于生长激素缺乏的患者, IGFBP-3水平会有一定程度的降低, IGFBP-3可能作为对生长激素缺乏的辅助测量指标。此外, IGFBP-3与糖尿病患者血糖、血压、血脂等紧密相关, 它可能作为一种预测和诊断糖尿病的潜在指标。IGFBP-3作为胰岛素样生长因子1的主要载体, 在一定程度上协同胰岛素样生长因子1发挥生长因子的生物学作用, 但是其本身表达不足或表达过度不利于骨的生长发育。低水平的IGFBP-3和低骨密度密切相关。IGFBP-3与骨的诸多联系, 可作为一种预测骨质疏松的潜在指标。

**作者贡献:** 综述设计为第一作者和通讯作者, 资料收集为全体作者, 第一作者成文并对文章负责。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 没有与相关伦理道德冲突的内容。

**学术术语:** 胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP-3)为IGFBP家族成员, 多种组织可分泌IGFBP-3, IGFB-3通过自分泌、旁分泌对多种细胞的生长和凋亡起着重要的调控作用。越来越多的证据表明, IGFBP-3可直接对包括乳腺癌细胞、肺癌细胞、大肠癌细胞等多种细胞具有明显的促进凋亡, 抑制增殖作用。

**作者声明:** 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

### 4 参考文献 References

- [1] Maki RG. Small Is Beautiful: Insulin-Like Growth Factors and Their Role in Growth, Development and Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4985-4995.
- [2] Micutkova L, Hermann M, Offerdinger M, et al. Analysis of the cellular uptake and nuclear delivery of insulin-like growth factor binding protein-3 in human osteosarcoma cells. *Int J Cancer.* 2012;130(7):1544-1557.
- [3] Jogie-Brahim S, Feldman D, Oh Y. Unraveling Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Actions in Human Disease. *Endocr Rev.* 2009;30(5):417-437.
- [4] Li J, Jin D, Fu S, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 modulates osteoblast differentiation via interaction with vitamin D receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;436(4):632-637.
- [5] Silha JV, Mishra S, Rosen CJ, et al. Perturbations in Bone Formation and Resorption in Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Transgenic Mice. *J Bone Miner Res.* 2003;18(10):1834-1841.
- [6] Yakar S, Rosen CJ, Bouxsein ML, et al. Serum complexes of insulin-like growth factor-1 modulate skeletal integrity and carbohydrate metabolism. *FASEB J.* 2009;23(3):709-719.
- [7] Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton. *Endocrine Rev.* 2008;29(5):535-559.
- [8] Liu B, Lee KW, Li H, et al. Combination Therapy of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 and Retinoid X Receptor Ligands Synergize on Prostate Cancer Cell Apoptosis In vitro and In vivo. *Clin Cancer Res.* 2005;11:4851-4856.
- [9] Bhattacharyya N, Pechhold K, Shahjee H, et al. Nonsecreted Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3) Can Induce Apoptosis in Human Prostate Cancer Cells by IGF-independent Mechanisms without Being Concentrated in the Nucleus. *J Biol Chem.* 2006;281(34):24588-24601.
- [10] Fang P, Hwa V, Little BM, et al. IGFBP-3 sensitizes prostate cancer cells to interferon-gamma-induced apoptosis. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(1):38-46.
- [11] Silha JV, Gui Y, Mishra S, et al. Overexpression of gly56/gly80/gly81-mutant insulin-like growth factor-binding protein-3 in transgenic mice. *Endocrinology.* 2005;146:1523-1531.
- [12] Nguyen KH, Yao XH, Moulik S, et al. Human IGF binding protein-3 overexpression impairs glucose regulation in mice via an inhibition of insulin secretion. *Endocrinology.* 2011;152(6):2184-2196.
- [13] Han SG, Park KH, Sung JS, et al. Single nucleotide polymorphisms of IGFBP-3 gene and lung cancer risk in a Korean population. *Lung Cancer.* 2008;62:152-161.
- [14] Chen C, Lewis SK, Voigt L, et al. Prostate Carcinoma Incidence in Relation to Prediagnostic Circulating Levels of Insulin-Like Growth Factor I, Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3, and Insulin. *Cancer.* 2005;103(1):76-84.
- [15] Weiss JM, Huang WY, Rinaldi S, et al. IGF-1 and IGFBP-3: Risk of prostate cancer among men in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Int. J. Cancer.* 2007;121:2267-2273.
- [16] Rinaldi S, Peeters PH, Berrino F, et al. IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocrine-Related Cancer.* 2006;13:593-605.
- [17] Vatten LJ, Holly JM, Gunnell D, et al. Nested Case-Control Study of the Association of Circulating Young Women in Norway Growth Factor Binding Protein 3 with Breast Cancer in Levels of Serum Insulin-like Growth Factor I and Insulin-like. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2097-2100.
- [18] Duggan C, Wang CY, Neuhauser ML, et al. Associations of insulin-like growth factor and insulin-like growth factor binding protein-3 with mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer.* 2013;132:1191-1200.
- [19] Unsala E, Koksala D, Yurdakula AS, et al. Analysis of insulin like growth factor 1 and insulin like growth factor binding protein 3 levels in bronchoalveolar lavage fluid and serum of patients with lung cancer. *Respir Med.* 2005;99(5):559-565.

- [20] Yagyu K, Kikuchi S, Lin Y, et al. Lack of Association between Risk of Biliary Tract Cancer and Circulating IGF (Insulin-like Growth Factor) -I, IGF-II or IGFBP-3 (IGF-binding Protein 3): A Nested Case-control Study in a Large Scale Cohort Study in Japan (JACC Study). *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2009;10: 63-67.
- [21] Moon JW, Chang YS, Ahn CW, et al. Promoter 2202 A/C polymorphism of insulin-like growth factor binding protein-3 gene and non-small cell lung cancer risk. *Int J Cancer.* 2006; 118:353-356.
- [22] Safarinejad MR. Insulin-like growth factor binding protein-3(IGFBP-3) gene variants are associated with renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2011;108(5):762-770.
- [23] Hernandez W, Grenade C, Santos ER, et al. IGF-1 and IGFBP-3 gene variants influence on serum levels and prostate cancer risk in African Americans. *Carcinogenesis.* 2007;28(10):2154-2159.
- [24] Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad SH, et al. The association between bladder cancer and a single nucleotide polymorphism (rs2854744) in the insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) gene. *Arch Toxicol.* 2011; 85:1209-1218.
- [25] 吴琛, 单耀军, 邹民吉, 等. IGFBP-3在真核细胞中的分泌表达及功能分析[J]. *生物工程学报*, 25, 24(4):558-562.
- [26] Murras N, Pescovitz OH, Allada V, et al. Limited Efficacy of Growth Hormone (GH) during Transition of GH-Deficient Patients from Adolescence to Adulthood: A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized Two-Year Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3946-3955.
- [27] Westwood M, Maqsood AR, Solomon M, et al. The effect of different patterns of growth hormone administration on the IGF axis and somatic and skeletal growth of the dwarf rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298: E467-E476.
- [28] Jaffe CA, Turgeon DK, Lown K, et al. Growth hormone secretion pattern is an independent regulator of growth hormone actions in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283: E1008-E1015.
- [29] Stanley T. Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(1): 47-52.
- [30] Quigley CA, Zagar AJ, Liu CC, et al. United States multicenter study of factors predicting the persistence of GH deficiency during the transition period between childhood and adulthood. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):6.
- [31] Ali A, Hashim R, Khan FA, et al. Evaluation of insulin-like growth factor-1 and insulinlike growth factor binding protien-3 in diagnosis of growth hormone deficiency in short-stature children. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2009;21(3):40-45.
- [32] Rajpathak SN, He M, Sun Q, et al. Insulin-Like Growth Factor Axis and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes.* 2012; 61:2248-2254.
- [33] Lee DY, Kim MS, Hwang PH. Serum insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels are correlated with glycemic control and lipid metabolism in adolescents with type 2 diabetes. *Posters / Growth Hormone & IGF Research.* 2012; 22:S33-S88.
- [34] Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, et al. Serum zinc, insulin-like growth-1 and insulin-like growth factor-binding protien-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005, 18(10):1007-1011.
- [35] Leger J, Marinovic D, Alberti C, et al. Lower Bone Mineral Content in Children with Type 1 Diabetes Mellitus Is Linked to Female Sex, Low Insulin-Like Growth Factor Type I Levels, and High Insulin Requirement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3947-3953.
- [36] Capoluongo E, Pitocco D, Lulli P, et al. Inverse correlation between serum free IGF-1 and IGFBP-3 levels and blood pressure in patients affected with type 1 diabetes. *Cytokine.* 2006;34(5-6):303-311.
- [37] Kim MS, Lee DY. Serum insulin-like growth factor-binding protien-3 level correlated with glycemic control and lipid profiles in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:393-401.
- [38] Canalis E. Update in New Anabolic Therapies for Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1496-1504.
- [39] Yakar S, Courtland HW, Clemmons D. IGF-1 and Bone: New Discoveries From Mouse Models. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(12):2543-2552.
- [40] Silha JV, Mishra S, Rosen CJ, et al. Perturbations in Bone Formation and Resorption in Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Transgenic Mice. *J Bone Miner Res.* 2003;18(10):1834-1841.
- [41] Amin S, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. A Potentially Deleterious Role of IGFBP-2 on Bone Density in Aging Men and Women. *J Bone Miner Res.* 2004;19(7):1075-1083.
- [42] Sittadjody S, Ilangovan R, Thangasamy T, et al. Age-related changes in serum levels of insulin-like growth factor-II and its binding proteins correlate with calcaneal bone mineral density among post-menopausal South-Indian women. *Clinica Chimica Acta.* 2012;414 :281-288.
- [43] Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis G, et al. Role of ghrelin and growth factor binding protein-3 in the development of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(6):E60-E65.