

DOI: 10.13376/j.cbls/2024176

文章编号: 1004-0374(2024)12-1478-07

CGP和IGF-1在大脑发育和认知障碍中的研究进展

陈巧巧¹, 杨 杨^{2*}

(1 武汉科技大学, 武汉 430064; 2 武汉科技大学附属天佑医院内分泌科, 武汉 430064)

摘要: 胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 是一种在改善大脑发育和维持认知功能两方面发挥重要作用的内源性生长因子。IGF-1 随年龄增加的变化是老年性认知障碍发生发展的关键性因素之一。在循环中, IGF-1 与 IGF 结合蛋白-3 (IGF-binding protein-3, IGFBP-3) 的可逆结合能调节功能性 IGF-1 含量。而环甘氨酸脯氨酸 (cyclic glycine-proline, cGP) 是 IGF-1 的代谢产物, 能与 IGFBP-3 的对应位点结合, 即具有与 IGF-1 竞争结合 IGFBP-3 的能力。因此, cGP 和 IGFBP-3 能协同调节 IGF-1 的生物活性和生物利用度。临床观察显示, cGP/IGF-1 摩尔比值较高的老年人认知功能较好。本文综述了 cGP 和 IGF-1 在大脑发育以及老年性认知障碍中的研究进展, 期望 cGP/IGF-1 摩尔比可作为认知功能障碍的新型标志物。

关键词: 环甘氨酸脯氨酸; 胰岛素样生长因子-1; 环甘氨酸脯氨酸 / 胰岛素样生长因子-1 摩尔比; 大脑发育; 认知功能障碍

中图分类号: Q112; R742 文献标志码: A

Research progress of cGP and IGF-1 in brain development and cognitive impairment

CHEN Qiao-Qiao¹, YANG Yang^{2*}

(1 Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China; 2 Department of Endocrinology, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China)

Abstract: Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is an endogenous growth factor and plays an important role in brain development and cognitive function. The change of IGF-1 with age is one of the key factors in the development of senile cognitive impairment. The reversible binding of IGF-1 to IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) regulates the amount of bioavailable and functional IGF-1 in circulation. Cyclic glycine-proline (cGP) is a metabolite of IGF-1, which can bind to IGFBP-3. CGP maintains its affinity to IGFBP-3 and competes with IGF-1 for IGFBP-3 binding. As a result, cGP and IGFBP-3 collectively regulate the function of circulating IGF-1. Clinical observations show that elderly individuals with higher cGP/IGF-1 molar ratios have better cognitive function. This article reviews the research progress of cGP and IGF-1 in brain development and senile cognitive impairment, hoping that the molar ratio of cGP/IGF-1 can be used as a new marker of cognitive impairment.

Key words: cyclic glycine-proline; insulin-like growth factor-1; cyclic glycine-proline/insulin-like growth factor-1 molar ratio; brain development; cognitive impairment

胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 是一种功能类似胰岛素的多肽, 由 3 个二硫键交联 70 个氨基酸组成, 相对分子质量约为 7.6 kDa。功能性 IGF-1 在人体中发挥重要的作用, 如促进大脑发育^[1]、维持认知功能^[2]、降血脂^[3-4]、舒张血管^[5-6]、促进骨的合成代谢^[7]等。IGF-1 的缺乏与人体的一些病理过程有关, 可能会导致一系列代谢紊乱、认知障碍等^[8]。然而, 目前 IGF-1 的临床

应用难以实现, 其治疗难以取得预期效果存在很多原因: (1) IGF-1 的化学结构导致游离 IGF-1 在循环中的酶解速度很快, 难以被人体有效吸收; (2) 人

收稿日期: 2024-04-26; 修回日期: 2024-06-11

基金项目: 湖北省卫生健康委员会联合基金项目(WJ-2019H235)

*通信作者: E-mail: 13554623321@126.com

体内存在 IGF-1 负反馈调节通路, 当补充 IGF-1 含量过高时, 会刺激肝脏降低内源性 IGF-1 产量, 所以直接补充 IGF-1 会干预甚至扰乱内源性 IGF-1 的作用效果; (3) IGF-1 的作用具有双重性, 副作用主要包括代谢紊乱, 如可能会导致葡萄糖代谢受损和低血糖症, 还能促进有丝分裂, 导致癌症等非正常的细胞病变。

研究发现, IGF-1 的代谢产物环甘氨酸脯氨酸 (cyclic glycine-proline, cGP) 有潜力代替 IGF-1 作为治疗药物调节循环中 IGF-1 的生物活性。

1 环甘氨酸脯氨酸概述

cGP 是一种能调节循环中功能性 IGF-1 含量的肽类^[9], 可分为外源性和内源性两种, 外源性 cGP 是从植物中提取的营养素^[10], 内源性 cGP 则是 IGF-1 的代谢产物, 二者均能通过一定机制调节循环中具有生物活性的 IGF-1 含量^[11]。

cGP 的特性使得其作为治疗药物能够达到预期的效果。首先, cGP 能够通过口服补充^[10]; 其次, cGP 具有亲脂性, 易通过细胞膜, 也可以穿过血脑屏障等生物屏障被运输到不同的靶细胞发挥作用^[11]; 此外, cGP 具有较好的抗酶解能力, 较 IGF-1 有更好的稳定性。

游离 IGF-1 状态不稳定, 多与 IGF 结合蛋白家族 (IGF-1 binding proteins, IGFBPs) 结合, 以 IGF-1/IGFBP-3 二元复合物或 IGF-1/IGFBP-3/ 不稳定酸亚基 (acid labile subunit, ALS) 三元复合物形式存在于循环中, 并且处于结合状态的 IGF-1 不能与 IGF-1 受体 (insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) 结合发挥作用^[12]。而处于游离状态的 IGF-1 易被酶解, 也不能较好地发挥作用, 其酶解产物之一就是内源性 cGP^[9, 11, 13]。

循环中的 IGF-1 N 端被酸性蛋白酶酶解后形成 des-N-(1-3)IGF-1 (des-IGF-1) 和 GPE (甘氨酸-脯氨酸-谷氨酸)^[13]。GPE 是 IGFBPs 的主要结合位点, IGF-1 中 GPE 的缺失会大大降低 des-IGF-1 对 IGFBPs 的结合亲和力。GPE 中脯氨酸-甘氨酸化学键的不同旋转状态决定了它的不同亚型, 主要包括反式异构体和顺式异构体两种, 反式/顺式异构体的比例恒定为 4:1。

GPE 两种亚型的酶结构均不稳定, 其顺式异构体在被谷氨酸酶酶切后会环化形成 cGP^[11]。通过评估大鼠血浆和脑组织中 GPE 的含量, Baker 等^[14]对 GPE 的酶降解进行了研究。与 GPE 的线性异构

体不同, 环状结构可使 cGP 在一定程度上抵抗酶的降解作用, 变得更具亲脂性, 从而更易被人体组织吸收, 能更好地发挥作用^[10, 15]。

2 环甘氨酸脯氨酸的生物活性和作用机制

2.1 环甘氨酸脯氨酸的生物活性

目前, 研究人员已对 cGP 的神经功能和类似物进行了广泛的研究。Ostrovskaya 等^[16]报道了 cGP 及其类似物在保护大脑使其免受损伤方面的效果: 该研究表明, GPE 和 cGP 具有与 IGF-1 类似的药理作用, 能有效改善大脑认知功能。在相同条件下, 给予与 IGF-1 剂量相等的 GPE 或 cGP 可降低大鼠缺氧缺血性损伤的风险^[11]。而 GPE 作为 IGF-1 和 cGP 之间的短暂中间产物, 其生物学效应可能就是通过 cGP 介导的^[9]。

cGP 是一个稳定的亲脂性小分子肽, 口服的生物利用度很高。临床试验表明^[10, 15], cGP 类似物在治疗 Rett 综合征 (一种神经发育性疾病) 时具有较好的效果^[17], 在维持神经功能、血管重塑和抑制炎症、凋亡、血管损伤等方面发挥重要的作用, 而这些作用被证明与 cGP 的神经保护功能有关^[18]。 α -基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑烯丙酸受体、 γ -氨基丁酸-N-甲基-D-天冬氨酸受体、代谢性谷氨酸受体等几种受体参与 GPE 和 cGP 的生物学功能, 但具体机制尚不明确^[11]。cGP 不与 IGF-1R 相互作用, 但能竞争结合 IGFBP-3, 因此 cGP 能有效调节功能性 IGF-1 含量。

2.2 环甘氨酸脯氨酸的作用机制

近期研究为 cGP 的作用机制提供了理论基础。其实, 早在 1989 年就有研究对 GPE 生物活性进行了报道, 并对其作用机制进行了探索, 相关脑切片培养实验证明 GPE 不是通过与 IGF-1R 结合发挥作用的^[13]。而 cGP 是 GPE 的一种环化亚型, 与其具有相同的特性。

cGP 作为 IGF-1 主要结合位点的代谢产物, 保留了对 IGFBP-3 的结合亲和力, 能与 IGF-1 竞争结合 IGFBP-3: 二者对 IGFBP-3 的亲和力相同, 竞争主要依赖于浓度的高低。cGP 和 IGF-1 与 IGFBP-3 之间浓度依赖的竞争性结合可以通过体外肽-肽相互作用实验进行评估。当 IGFBP-3 与不同浓度的 cGP 和 IGF-1 以不同比例孵育时, cGP/IGF-1 比例越高, 未结合 IGF-1/总 IGF-1 的百分比越高; 而 cGP/IGF-1 比例越低, 未结合 IGF-1/总 IGF-1 的百分比越低。这些实验表明, cGP 可以干预 IGF-1 与

IGFBP-3 的结合, cGP/IGF-1 的比值可以代表游离, 也就是功能性 IGF-1 的含量^[9]。

通过对人内皮细胞生存和生长的研究发现^[9]: cGP 可作为 IGF-1 功能的评估指标, IGF-1 单独治疗时不能刺激细胞生存生长, 而 cGP 治疗可以促进和维持 IGF-1 诱导的细胞生存生长。IGF-1R 质粒的过表达或敲除实验进一步证实了 cGP 在内皮细胞中的作用是通过 IGF-1 介导的, 是 cGP 调控 IGF-1 生物活性的结果^[9]。IGF-1 的存在对 cGP 作用的发挥有着非常重要的影响。

3 环甘氨酸脯氨酸与大脑发育

大脑中 IGF-1 含量很低, 一般低于人体 IGF-1 总量的 1%。大脑功能性 IGF-1 含量随年龄的增加而降低, 虽然存在 IGF-1 含量代偿性增加、神经胶质细胞等能自发产生 IGF-1, 但其浓度仍然较低, 无法发挥应有的作用。因此, 大脑中 IGF-1 含量的增加主要是通过血液循环介导, 将循环中具有生物活性的 IGF-1 运输到大脑中。

Singh-Mallah 等^[19]评估了哺乳期和产后大鼠母乳和血浆中 cGP、IGF-1 和 IGFBP-3 的关系和浓度变化, 并分析了哺乳期母鼠外源性补充 cGP 后对后代大脑发育和认知的改变和药效学特征。正常情况下, IGF-1 在大鼠血浆中含量的变化与其在人体中相似, 血浆 IGF-1 浓度在出生时很低, 青春期达到峰值后随年龄的增加而降低。此外, IGF-1 也存在于哺乳期大鼠的母乳中, 其浓度在哺乳过程中逐渐下降。母鼠外源性补充 cGP 能提高 IGF-1 的生物利用度, 为其后代大脑发育和认知能力改善提供了一种有效的生理途径。

研究发现, 幼鼠血浆中 cGP 浓度显著高于母鼠, 并在成年后仍保持较高水平, 这一现象表明 cGP 在出生后大鼠的发育中具有特殊作用。幼鼠血浆中低 IGFBP-3、高 cGP 的现象可能是对低 IGF-1 浓度的自适性反应, 以增加 IGF-1 的生物利用度, 这对幼鼠的生长发育很重要。

随后, 研究人员进一步评估了幼鼠 cGP 浓度升高是否会对成年后的记忆功能产生长期影响。他们对哺乳期母鼠进行 cGP 灌胃处理, 提高了幼鼠血浆 cGP 浓度, 改善了其幼年的工作记忆和空间记忆^[20], 并且数据分析表明在幼年补充 cGP 对记忆能力产生的影响是长期的。而 cGP 对记忆的影响可能是由于其能使 IGF-1 功能正常化所致。此外, 给哺乳期母鼠注射 cGP, 其成年后代可通过发育编程

介导记忆改善, 能促进星形胶质细胞可塑性和血管重构, 诱导海马谷氨酰胺 - 谷氨酸循环中的突触转运^[20]。而星形胶质细胞和谷氨酸 - 谷氨酰胺循环在认知功能中起着关键作用。因此, 与 cGP 干预相关的记忆改善可能与发育编程和血管重构有关, 功能性 IGF-1 可作为认知功能障碍重要的生物标志物^[21-22]。

4 环甘氨酸脯氨酸与认知功能障碍

在 IGF-1 功能性缺乏疾病中, cGP 具有临床治疗意义, 并且其在认知功能障碍相关的阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等老年神经系统退行性疾病治疗中的价值已得到证实^[21, 23]。

认知功能与脑部微循环密切相关, 而与年龄相关的认知功能下降与血管老化相关。在水迷宫表现中, 老年大鼠的空间记忆能力比年轻大鼠差; 通过体视学分析发现, 幼年大鼠和老年大鼠海马神经元密度相似, 而表现出记忆障碍的老年大鼠神经胶质细胞 IGF-1 表达水平降低。这些数据表明, 与年龄相关的认知障碍与神经障碍有关, 而神经功能障碍是由神经胶质细胞和血管变性引起的^[24]。

血管老化可导致人类认知能力下降^[25-27], 而 IGF-1 在成人脑血管重塑中发挥重要作用^[28-29], 参与维持正常的认知功能。与年龄相关的 IGF-1 缺乏症会导致老年认知障碍^[25-27]。Guan 等^[30]的一项观察性研究检测了一组认知功能正常的老年人 (平均年龄为 74.5 岁) 血浆中 IGF-1、IGFBP-3 和 cGP 浓度与认知评分之间的关系。调整年龄后的多元回归分析表明: cGP 浓度和 cGP/IGF-1 摩尔比与蒙特利尔认知评估 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 得分和学习记忆领域的测试得分呈正相关; 相反, 血浆中 IGF-1 和 IGFBP-3 浓度与这些认知指标无关。这些数据表明, 血浆 cGP 浓度较高或 cGP/IGF-1 摩尔比较高的老年人能表现出更好的学习和记忆功能。

为了充分验证 cGP 的作用机制和疗效, 相关研究已在动物模型中开展^[20]。高脂饮食可诱导大鼠产生代谢综合征, 并使其海马和纹状体突触素表达降低。通过外源性补充 cGP 可增加大鼠脑组织中 cGP 浓度并使突触素表达正常化, 但不会增加 IGF-1 浓度^[19]。因此, cGP 对突触功能的影响可能与脑组织中具有生物活性的 IGF-1 的占比增加有关, 外源性补充 cGP 可通过激活 IGF-1R 减轻缺氧缺血性的脑损伤^[9], 从而改善认知功能。

5 环甘氨酸脯氨酸的应用

IGF-1 与 IGFBP-3 的可逆结合调节循环中功能性 IGF-1 的含量, 这在 IGF-1 含量随年龄增加而下降或者与 IGF-1 缺乏相关的脑神经病变中非常重要^[31]。已有临床研究表明: cGP 能调节 IGF-1 功能, 从而改善患者的认知水平 (图 1)。

5.1 环甘氨酸脯氨酸与阿尔茨海默病的认知功能

AD 是以认知功能障碍和痴呆为主要特征的神经退行性疾病, 而血管老化是其主要的危险因素^[26, 32]。Kim 等^[33]的一项动物学研究表明, 注射 IGF-1 对 AD 模型小鼠的脂肪组织和海马体有重要的影响, 转录组学分析和细胞分析显示海马体中存在与突触活动和神经炎症相关的变化, 而脂肪组织显示出与脂肪褐变和细胞死亡信号相关的变化。Kang 等^[34]对 15 名轻度 AD 患者和 15 名正常对照组的 IGF-1、cGP 和 IGFBP-3 浓度进行了分析, 发现: 与对照组相比, AD 患者 cGP 浓度升高, IGFBP-3 浓度降低, 而 IGF-1 变化不明显。这些结果表明了认知障碍初期 cGP 和 IGFBP-3 之间的自适性反应, 从而达到维持 IGF-1 功能、减缓痴呆发展进程的目的。大脑中的功能性 IGF-1 大多数是循环中的 IGF-1 通过激活 IGF-1R 穿过血脑屏障运输来的, 少量 IGF-1 是神经胶质细胞自身产生的, 并且脑损伤后大脑自身会产生更多功能性 IGF-1, 这也是一种自适性反应^[35]。IGF-1 在脑组织中的生物利用度高于外循环, 但是脑组织中也存在 IGF-1 与 IGFBP-2 的可逆结合, 会影响 IGF-1 的生物活性。

Kang 等^[34]评估了 AD 患者和年龄匹配的对照组大脑中 IGF-1、cGP、IGFBP-2 和 IGFBP-3 浓度的变化, 发现 AD 患者脑额下回和额中回总 IGF-1 浓度与对照组相比较低。作为血脑屏障的一部分,

AD 患者脑内毛细血管的退化可能会降低 IGF-1R 含量, 而 IGF-1R 在功能性 IGF-1 运输转移以及发挥功能的过程中至关重要, 因此血管退化会降低 IGF-1 浓度, 进而降低认知功能^[29]。与对照组相比, AD 患者脑额下回和额中回 IGFBP-3 和 cGP 浓度较高: IGFBP-3 浓度增加可能是脑组织变性炎症反应所致, 会降低脑中功能性 IGF-1 浓度; cGP 浓度增加则可能是提高脑组织中 IGF-1 生物利用度的一种自适性反应^[36]。

5.2 环甘氨酸脯氨酸与帕金森病的认知功能

一项前瞻性实验表明, 很多心血管疾病的危险因素均与 PD 相关^[37]。Guan 等^[30]利用免疫组化染色观察内皮细胞, 首次报道了 PD 患者大脑的内皮血管变性。在毛细血管中内皮细胞的丧失会导致功能性 IGF-1 减少以及弦状血管的形成, 该血管在脑循环中不发挥任何作用^[38], 进而影响血管功能。因此, 在一定程度上, 血管变性是一种与年龄老化相关的病理反应, 它可能会潜在地增加老年人和 PD 患者发生认知障碍的风险^[39-40]。

血浆 IGF-1 含量随年龄增长而下降, 但与非 PD 对照组相比, PD 患者血浆 IGF-1 升高, 这种年龄效应混淆了 PD 对循环中 IGF-1 含量的影响。为了揭示 IGF-1、cGP 和 IGFBP-3 与年龄、认知功能或运动障碍的具体联系, Fan 等^[39]使用多元线性回归模型分析数据, 并相应地调整了年龄、运动和认知得分。分析表明, 血浆 IGF-1 和 cGP 浓度随年龄的变化与认知状态有关, 血浆 IGFBP-3 浓度的变化与 PD 运动障碍有关。认知功能正常 (PD-N) 的 PD 患者血浆 IGF-1 浓度随年龄降低, 而 cGP 浓度随年龄增加, 导致 cGP/IGF-1 摩尔比随年龄老化增加; 相比之下, PD 痴呆组 (PD-D) 的 cGP/IGF-1 摩尔比

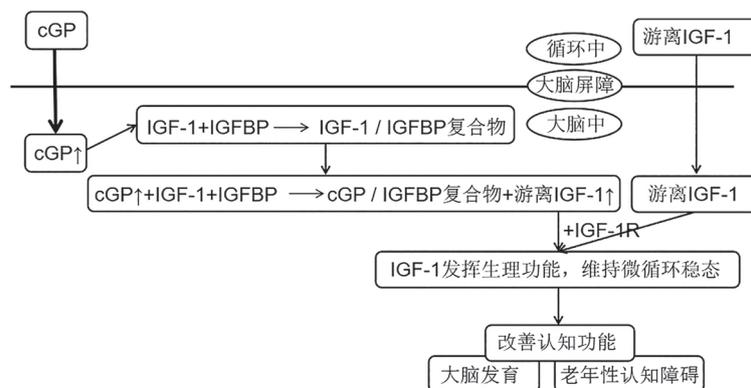


图1 cGP在脑组织中的作用机制

随年龄老化而降低,其关联回归斜率与PD-N组相反。这些数据提示,PD的认知功能障碍与年龄有关,年龄对cGP/IGF-1摩尔比的影响与PD的认知状态存在不同的相关性^[39]。

PD-N组血浆cGP/IGF-1摩尔比随年龄增加有助于维持认知功能,是由于血浆中功能性IGF-1增加所致;相反,PD-D组cGP/IGF-1摩尔比随年龄下降可能是受痴呆进展过程的影响;而PD-MCI组cGP/IGF-1摩尔比值与年龄的静态关系可能是痴呆前的过渡阶段。这些观察揭示了cGP/IGF-1摩尔比与年龄之间的关系,可能有助于预测PD患者的认知状态和晚期认知障碍风险,但这些假设仍需要通过纵向观察进一步证实^[39]。

由于只有游离IGF-1才能通过血脑屏障,并且循环中的IGF-1是脑组织中IGF-1的主要来源,所以循环中功能性IGF-1含量的减少会降低脑组织IGF-1含量。cGP可以取代IGF-1与IGFBP-3结合,通过干预补充cGP能增加循环中功能性IGF-1的含量。Yang等^[41]使用免疫组化方法检测了PD患者脑区IGF-1和IGFBP-2的表达,发现与非PD患者相比,PD脑组织中IGF-1的表达减少,而IGFBP-2的表达增加。IGFBP-2的高表达与胶质细胞有关,揭示了PD中IGFBP-2的表达可能与脑组织炎症有关。

总之,研究表明血浆中cGP和cGP/IGF-1摩尔比的变化可以为大脑认知功能变化提供新的评判指标。

5.3 环甘氨酸脯氨酸/胰岛素样生长因子-1比值可作为认知功能障碍的新型标志物

认知障碍的常见危险因素是微循环功能障碍。IGF-1通过脑血管内皮细胞介导功能正常化,在成熟大脑毛细血管重构中发挥重要作用。内皮细胞的丧失和衰竭可引发血管疾病,引起认知功能下降,进而导致患者死亡率增加。考虑到认知功能障碍与循环IGF-1功能的相关性,血浆IGF-1功能相关生物标志物在协助评估认知障碍疾病状态和预后方面具有重要的临床研究意义。

研究人员已经对血浆中IGF-1浓度和IGF-1/IGFBP-3比值与脑血管病变、认知状态之间的相关性进行了研究,以判断其能否作为此类疾病的临床评估指标^[42-45]。如之前所述,血浆中的大多数IGF-1不具有生物活性,因此不能简单采用IGF-1含量来评估。而由于循环中超过70%的IGFBP-3与IGF-1无关,IGF-1/IGFBP-3比值也不具有代表性,评估效果不佳。鉴于cGP/IGF-1摩尔比和cGP浓度

的变化与年龄相关的认知状态均有关,具有更好的代表性,推测其可作为预测该类疾病的血浆生物学标志物,进而分析评价认知能力下降风险更高和恢复能力更差的患者。

因此,对于相关疾病而言,血浆cGP/IGF-1摩尔比可作为识别认知功能障碍干预时机、监测治疗反应和进行个体化治疗的新型生物标志物。

6 总结

随着年龄增长,肝脏生成的IGF-1含量减少。这种下降可能导致血管病变、认知功能下降,进而引发认知障碍和血管功能障碍。IGF-1与IGFBP-3的可逆结合可调节循环中功能性IGF-1含量,并在年龄增长过程中维持IGF-1的稳态。cGP作为IGF-1结合位点的代谢物,对IGFBP-3具有与IGF-1相同的结合亲和力,可共同调节IGF-1在循环中的生物活性。cGP含量降低、cGP/IGF-1摩尔比下降和IGFBP-3含量增加会降低功能性IGF-1含量,加重一些难以修复的病理状态,如与年龄相关的认知障碍和高血压等。

因此,外源性补充cGP能恢复IGF-1和cGP之间的平衡,能够把IGF-1从IGFBP-3结合复合物中取代出来,从而改善认知功能,促进血管重塑。进一步的研究能促进血浆生物标志物的发展,不仅能监测认知状态,而且能用于干预以IGF-1功能性缺乏为特征的相关性疾病的发生发展。

7 讨论

目前cGP调节IGF-1功能的研究仍处于早期阶段。自30多年前发现IGF-1的N端代谢以来,对IGF-1代谢物的研究仍然进展缓慢,大多机制研究被忽视。本综述提供了初步但较为明确的证据支持cGP在调节IGF-1功能中的作用,但毫无疑问仍然有许多需要填补的研究空白,如激活IGF-1 N端代谢酶反应的分子机制,分解IGF-1复合物的酶反应的分子机制,cGP发挥神经保护作用的分子机制,以及cGP与IGFBP-3竞争性结合之外的作用机制等。此外,现有的文章多为观察性研究和动物实验,仍需要补充应用cGP预测、改善老年性痴呆的临床案例,cGP在其他认知功能障碍、神经退行性疾病中的临床相关性和补充cGP的具体益处也需要进一步进行临床评估。

近20年以来,cGP相关研究一直是新西兰奥克兰大学的专利。2018年,Fan等^[10]从黑醋栗中

提取出天然 cGP, 并进行研究推广。在一项对 13 名认知功能正常但有情绪障碍的 PD 患者进行的开放实验中发现, 黑醋栗提取物 (BCA) 胶囊治疗使患者脑脊液 (cerebro-spinal fluid, CSF) 中 cGP 含量显著增加, 这可能与循环中 cGP 含量的增加与运输有关^[10]。这些数据表明, BCA 胶囊提供的天然 cGP 是人类大脑可利用的、能改善大脑状态的物质。研究人员在不同的疾病模型中进行动物实验和药物实验, 继而推广至临床试验, 探索其对血管、认知以及神经功能等的具体影响。目前, 研究人员已将 cGP MAXTM 应用到 2 型糖尿病中, 这对 2 型糖尿病及其相关并发症的治疗将有重要的意义。

cGP 相关研究鲜有其他单位报道。虽然国内对 IGF-1 的关注在逐年增加, IGF-1 对人体的重要性也引起了很多研究人员的注意, 但对其代谢物 cGP 的研究仍然比较缓慢, 其中 cGP 的提取是一个值得关注的问题。能否通过人工合成 cGP 扩大产量, 降低其价格并推广应用, 仍是需要思考并解决的问题。

8 展望

总而言之, 本综述对循环中 IGF-1 和 cGP 的功能进行了一定程度的汇总和分析, 阐述了其在认知障碍及相关神经退行性疾病中的临床应用前景, 表明 cGP/IGF-1 摩尔比可作为认知功能重要的血浆生物标志物。Neuren Pharmaceuticals 公司 20 多年致力于研究治疗神经疾病的 cGP 类似物, 并已证明 cGP 类似物临床使用的安全性。其中一种类似物已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗一种发育性神经疾病 Rett 综合征 (<https://www.neurenpharma.com/>), 其部分病变就是由于 IGF-1 功能性缺乏所致。

通过进一步的研究, 有望将 cGP 以天然补充剂的形式用于改善循环中 IGF-1 的功能, 开发出崭新的、廉价的干预大脑发育以及认知功能障碍的临床治疗方法, 并在更多未知领域中发挥作用。

[参 考 文 献]

- [1] Szydłowska-Gładysz J, Gorecka AE, Stepien J, et al. IGF-1 and IGF-2 as molecules linked to causes and consequences of obesity from fetal life to adulthood: a systematic review. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 3966
- [2] Wisessaowapak C, Niyomchan A, Visitnonthachai D, et al. Arsenic-induced IGF-1 signaling impairment and neurite shortening: the protective roles of IGF-1 through the PI3K/Akt axis. *Environ Toxicol*, 2024, 39: 1119-28
- [3] 吕丽芬, 刘建丽, 焦丽华. 儿童糖尿病GH/IGF-1轴与血糖控制及胰岛β细胞的相关性研究. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34: 61-7
- [4] Wang W, Ye J, Xu L, et al. The effects of IGF-1 and IGFBP-2 treatments on the atherosclerosis in the aorta and the coronary arteries of the high cholesterol diet-fed rabbits. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127: 111409
- [5] 谭新蕾, 胡金明, 钟萍. 胰岛素样生长因子-1与心血管疾病的相关性研究. *实用医院临床杂志*, 2022, 19: 195-8
- [6] Leng L, Xing Y, Liang Y, et al. Relationship between circulating insulin-like growth factor-1 and blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Growth Horm IGF Res*, 2021, 60-61: 101416
- [7] Wang J, Zhu Q, Cao D, et al. Bone marrow-derived IGF-1 orchestrates maintenance and regeneration of the adult skeleton. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120: e2203779120
- [8] Zhang Z, Wu X, Kong Y, et al. Dynamic changes and effects of H(2)S, IGF-1, and GH in the traumatic brain injury. *Biochem Genet*, 2024, 62: 3821-40
- [9] 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. *Sci Rep*, 2014, 4: 4388
- [10] Fan D, Alamri Y, Liu K, et al. Supplementation of blackcurrant anthocyanins increased cyclic glycine-proline in the cerebrospinal fluid of Parkinson patients: potential treatment to improve insulin-like growth factor-1 function. *Nutrients*, 2018, 10: 714
- [11] Guan J, Harris P, Brimble M, et al. The role for IGF-1-derived small neuropeptides as a therapeutic target for neurological disorders. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19: 785-93
- [12] Yavas A, van Putten M, Aartsma-Rus A. Antisense oligonucleotide-mediated downregulation of IGFBPs enhances IGF-1 signaling. *J Neuromuscul Dis*, 2024, 11: 299-314
- [13] Sara VR, Carlsson-Sdwirut C, Bergman T, et al. Identification of Gly-Pre-Glu(GPE), the aminoterminal tripeptide of insulin-like growth factor 1 which is truncated in brain, as a novel neuroaction peptide. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 165: 766-71
- [14] Baker AM, Batchelor DC, Thomas GB, et al. Central penetration and stability of N-terminal tripeptide of insulin-like growth factor-I, glycine-proline-glutamate in adult rat. *Neuropeptides*, 2005, 39: 81-7
- [15] Li F, Liu K, Gray C, et al. Cyclic glycine-proline normalizes systolic blood pressure in high-fat diet-induced obese male rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30: 339-46
- [16] Ostrovskaya RU, Gruden MA, Bobkova NA, et al. The nootropic and neuroprotective proline-containing dipeptide noopept restores spatial memory and increases immunoreactivity to amyloid in an Alzheimer's disease model. *J Psychopharmacol*, 2007, 21: 611-9
- [17] Glaze DG, Neul JL, Kaufmann WE, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome. *Neurology*, 2019, 92: e1912-25

- [18] Kaneko H, Namihira M, Yamamoto S, et al. Oral administration of cyclic glycyl-proline facilitates task learning in a rat stroke model. *Behav Brain Res*, 2022, 417: 113561
- [19] 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. *Endocrinology*, 2016, 157: 3130-9
- [20] Singh-Mallah G, Ardalan M, Kang D, et al. Administration of cyclic glycine-proline during infancy improves adult spatial memory, astrocyte plasticity, vascularization and GluR-1 expression in rats. *Nutr Neurosci*, 2022, 25: 2517-27
- [21] 吴晗, 李震, 李则衡, 等. 血清IGF-1及TNF- α 水平与帕金森病患者认知功能障碍的相关性. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25: 545-51
- [22] Kim SH, Kim CH. Neuronal IGF-1 overexpression restores hippocampal newborn cell survival and recent CFC memory consolidation in Ca(v)1.3 knock-out mice. *Brain Res*, 2024, 1825: 148712
- [23] Bassil F, Fernagut PO, Bezdard E, et al. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification? *Prog Neurobiol*, 2014, 118: 1-18
- [24] Zhang R, Kadar T, Sirimanne E, et al. Age-related memory decline is associated with vascular and microglial degeneration in aged rats. *Behav Brain Res*, 2012, 235: 210-7
- [25] Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34: 246-57
- [26] Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's disease and vascular aging: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75: 942-51
- [27] Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73: 3326-44
- [28] Fulop GA, Ramirez-Perez FI, Kiss T, et al. IGF-1 deficiency promotes pathological remodeling of cerebral arteries: a potential mechanism contributing to the pathogenesis of intracerebral hemorrhages in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74: 446-54
- [29] Aleman A, Torres-Alemán I. Circulating insulin-like growth factor I and cognitive function: neuromodulation throughout the lifespan. *Prog Neurobiol*, 2009, 89: 256-65
- [30] Guan J, Pavlovic D, Dalkie N, et al. Vascular degeneration in Parkinson's disease. *Brain Pathol*, 2013, 23: 154-64
- [31] Sha Y, Chen L, Xu C, et al. The roles of IGF-1 and MGF on nerve regeneration under hypoxia- ischemia, inflammation, oxidative stress, and physical trauma. *Curr Protein Pept Sci*, 2023, 24: 143-55
- [32] Procter TV, Williams A, Montagne A. Interplay between brain pericytes and endothelial cells in dementia. *Am J Pathol*, 2021, 191: 1917-31
- [33] Kim YK, Jo D, Arjunan A, et al. Identification of IGF-1 effects on white adipose tissue and hippocampus in Alzheimer's disease mice via transcriptomic and cellular analysis. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 2567
- [34] Kang D, Waldvogel HJ, Wang A, et al. The autocrine regulation of insulin-like growth factor-1 in human brain of Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 127: 105191
- [35] Carro E, Torres-Aleman I. Serum insulin-like growth factor I in brain function. *Keio J Med*, 2006, 55: 59-63
- [36] Watanabe K, Uemura K, Asada M, et al. The participation of insulin-like growth factor-binding protein 3 released by astrocytes in the pathology of Alzheimer's disease. *Mol Brain*, 2015, 8: 82
- [37] Kizza J, Lewington S, Mappin-Kasirer B, et al. Cardiovascular risk factors and Parkinson's disease in 500,000 Chinese adults. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6: 624-32
- [38] Yang P, Pavlovic D, Waldvogel H, et al. String vessel formation is increased in the brain of Parkinson disease. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5: 821-36
- [39] 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. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2020, 12: e12025
- [40] Wood KL, Myall DJ, Livingston L, et al. Different PD-MCI criteria and risk of dementia in Parkinson's disease: 4-year longitudinal study. *NPJ Parkinsons Dis*, 2016, 2: 15027
- [41] Yang P, Waldvogel H, Turner C, et al. Vascular remodelling is impaired in Parkinson disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*, 2017, 7: 1-10
- [42] Okereke O, Kang JH, Ma J, et al. Plasma IGF-I levels and cognitive performance in older women. *Neurobiol Aging*, 2007, 28: 135-42
- [43] Okereke OI, Kang JH, Ma J, et al. Midlife plasma insulin-like growth factor I and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 4306-12
- [44] Li Y, Yang W, Li J, et al. Relationship between serum insulin-like growth factor 1 levels and ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2022, 12: e045776
- [45] De Giorgi A, Marra AM, Iacoviello M, et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) as predictor of cardiovascular mortality in heart failure patients: data from the T.O.S.C.A. registry. *Intern Emerg Med*, 2022, 17: 1651-60