

# 胰岛素样生长因子-1 在脑外伤康复中的作用研究进展

郭慧扬 刘程程 张立新 周晓兰

中国医科大学附属盛京医院康复中心, 沈阳 110000

通信作者: 周晓兰, Email: zhouxiaolanlan@163.com

**【摘要】** 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在大脑发育和成人神经系统修复中介导许多生理功能,可调节神经元增殖和存活、维持轴突和树突的形态和生长、改善神经炎症、调节血管生成等。本文总结了脑外伤后 IGF-1 的表达变化、介导的病理生理作用和用于脑外伤治疗的应用进展,旨在为脑外伤康复临床诊疗提供多元化思路。

**【关键词】** 胰岛素样生长因子; 脑外伤康复; 神经修复

**基金项目:** 辽宁省自然基金计划(2019-KF-01-06)

**Funding:** Liaoning Provincial Natural Fund Program(2019-KF-01-06)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.01.019

颅脑损伤的致死率和致残率高居所有外伤中的首位<sup>[1]</sup>,目前虽然对颅脑损伤病理生理学的理解大大提高,但迄今为止尚未出现有效的神经保护或神经修复药物<sup>[2]</sup>。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)是一种中枢神经系统正常发育所必需的多肽激素,对中枢神经系统损伤疾病(如脑卒中、帕金森病和阿尔茨海默病)有潜在的神经保护和神经修复作用<sup>[3-4]</sup>,其缺乏可导致严重的神经元功能障碍和发育障碍<sup>[5]</sup>。最近研究表明,IGF-1 基因治疗也有望成为促进颅脑损伤康复的新策略之一<sup>[6]</sup>,本文就 IGF-1 在颅脑损伤后的康复作用研究进展作一综述,以期对颅脑损伤康复的临床诊疗提供多元化思路。

## IGF-1 的概述

IGF-1 属于相关胰岛素样激素的超家族成员,是含 70 个氨基酸残基,分子量为 7649Da 的单链多肽<sup>[7]</sup>;结构上类似于胰岛素,是生长激素-胰岛素样生长因子-1(growth hormone-insulin-like growth factor-1, GH/IGF-1)轴的中心,作用于生长激素的下游。大脑内的 IGF-1 来源有 2 种途径:①第一种途径由脑内神经元局部合成,其在大脑发育过程中表达很高,主要在皮质、海马、小脑和脑中高表达,通过促进神经元存活、神经轴突和树突生长、少突胶质细胞成熟和髓鞘形成等来促进大脑生长<sup>[8]</sup>,但随着年龄增长其表达下降<sup>[9]</sup>;特殊的是,海马齿状回颗粒下区和侧脑室的脑室下区神经元 IGF-1 表达随着年龄增长仍然很高,这可能与 IGF-1 促进成人神经元修复和再生作用有关<sup>[10]</sup>;大脑局部合成的 IGF-1 并不受生长激素调节,因 IGF-1 受体在相同的神经元中高表达,故推测其合成调节可能是自分泌或旁分泌的作用模式<sup>[11]</sup>。②第二种途径来源于外周循环,主要由肝细胞来表达和释放<sup>[5]</sup>,并受 GH/IGF-1 轴的严格调控,垂体前叶脉冲释放生长激素,激活肝细胞上的生长激素受体信号,从而增加下游 IGF-1 的转录和翻译<sup>[5]</sup>;外周循环中的 IGF-1 可通过受体介导的胞吞作用穿过血脑屏障,其水平的系统性波动可以影响依赖于 IGF-1 介导的中枢神经系统病理生理过程<sup>[4]</sup>。迄今为止,第一种途径被认为是大脑内 IGF-1 的主要来源<sup>[12]</sup>,但 2

种来源的 IGF-1 是否发挥不同的功能,目前一直存在争论。

大脑和外周循环的 IGF-1 可与 IGF-1 结合蛋白紧密结合,保护 IGF-1 免受降解,延长其半衰期,并将其递送到相应的受体 IGF-1R。IGF-1 结合 IGF-1R 后可以激活 3 种主要途径,包括 PI3K/AKT、MAPK 和 JAK/STAT 信号途径。通过这些途径,IGF-1 影响转录、细胞周期、细胞存活、神经元可塑性和神经再生<sup>[3]</sup>。

## 颅脑损伤后 IGF-1 的表达变化

颅脑损伤发生后,大脑局部和外周循环的 IGF-1 均出现表达变化。动物实验研究表明,颅脑损伤后中枢神经系统会上调大脑局部 IGF-1 的表达<sup>[13]</sup>。颅脑损伤后 24 h,在大脑损伤部位观察到 IGF-1 蛋白和 mRNA 水平的增加且增加持续了至少 4 周<sup>[14]</sup>。但无论是在颅脑损伤患者<sup>[15-16]</sup>或在动物模型<sup>[17]</sup>的研究中,颅脑损伤后血清 IGF-1 表达却出现短暂性或持续性降低。颅脑损伤的大幼鼠模型中,早期和晚期 IGF-1 血清水平均下降,且下降的 IGF-1 血清水平与海马神经元损失和空间记忆缺陷相关<sup>[18]</sup>。一项横断面研究表明,与正常人比较,有轻度颅脑损伤病史的士兵(74 例)其 IGF-1 血清浓度也较低,且低于样本中位数的概率更大<sup>[19]</sup>。一项 101 例中重度颅脑损伤急性期患者临床研究发现,77%的患者 IGF-1 水平较低,但在 10 d 内趋于正常;多因素分析显示,低龄和急性贫血与低 IGF-1 有关<sup>[16]</sup>。另一项纳入 48 例重度颅脑损伤患者的研究发现,血清 IGF-1 浓度在颅脑损伤后的第 1 天便开始降低,第 4 天恢复正常<sup>[15]</sup>。Abadi 等<sup>[20]</sup>研究发现,脑外伤 3 个月后,24%(18/75)的患者损伤后出现 IGF-1 降低。一项随访 5 年的重度颅脑损伤患者的前瞻性纵向研究<sup>[21]</sup>中,66 例儿童重度颅脑损伤后 1 年行内分泌评估,17 例患儿诊断为生长激素缺乏,这些患儿的 IGF-1 降低可持续数年。此外,研究还发现,血清 IGF-1 水平下降与创伤后认知功能障碍呈正相关,血清 IGF-1 较高的患者中,颅脑损伤后的脑白质恢复和记忆功能改善更显著<sup>[22]</sup>,持续低水平的血清 IGF-1 可能是颅脑损伤后认知功能障碍的重要原因之一,是颅脑损伤后长期预后不良的生物学标志<sup>[23]</sup>。

星形胶质细胞或海马区过表达 IGF-1, 可促进神经元的长期存活、明显改善颅脑损伤小鼠的认知功能<sup>[24-25]</sup>。由于缺乏患者队列的标准化, 不同类型的创伤严重程度、病程、年龄阶段、检测手段等存在差异, 导致研究结果存在争议, 但总的来说, 颅脑损伤后大脑中 IGF-1 表达呈短期增加趋势, 血清 IGF-1 水平呈短期降低趋势, 若持续低血清 IGF-1 提示脑外伤后预后不良。

一项关于颅脑损伤后 IGF-1 动态变化的机制研究<sup>[26]</sup>认为, 颅脑损伤后大脑局部 IGF-1 水平表达升高, 可能是神经元恢复的潜在内源性代偿机制, 而颅脑损伤后血清 IGF-1 水平降低, 则可能与外周 IGF-1 的脑摄取有关, 用以支持损伤部位的脑神经修复。但也有研究认为, 颅脑损伤后血清 IGF-1 浓度降低可能为垂体功能障碍所致, 颅脑损伤后垂体功能减退导致生长激素水平降低, 进而影响肝脏的 IGF-1 合成, 虽然单次轻度颅脑损伤不引起任何垂体功能障碍, 但重复的颅脑损伤可导致血管损伤, 并破坏 GH/IGF-1 轴<sup>[17]</sup>。

### 颅脑损伤后 IGF-1 介导的病理生理作用研究

在神经元细胞中, IGF-1 能增强葡萄糖转运并保护细胞免受低葡萄糖水平的影响<sup>[27]</sup>。脑室管膜细胞具有稳定表达葡萄糖转运蛋白和葡萄糖激酶的作用, 是大脑葡萄糖感应细胞, 研究表明 IGF-1 在刺激室管膜细胞葡萄糖摄取方面比胰岛素更有效, 在调节脑葡萄糖摄取中起主要作用<sup>[28]</sup>。颅脑损伤后葡萄糖利用降低, 患者的感觉运动功能下降与糖酵解和氧化能量代谢下降相关<sup>[29]</sup>, 脑损伤后在皮质和海马体中补充葡萄糖提供了显著的神经保护作用<sup>[30]</sup>。而葡萄糖利用在 IGF-1 基因敲除小鼠的大脑中显著降低, 表明 IGF-1 在大脑神经元中具有类似于胰岛素合成代谢的功能<sup>[3]</sup>。因此, IGF-1 的神经保护机制之一可能是使脑外伤后低血糖的神经元增加葡萄糖的摄取, 但这些假设尚需要更多的研究来进一步验证。

颅脑损伤后脱髓鞘损伤可持续数年, 这是脑外伤后慢性认知功能障碍的重要原因之一。少突胶质细胞在髓鞘再生中起着重要作用, 在颅脑损伤的动物模型中发现少突胶质细胞的丢失导致髓鞘合成减少, IGF-1 缺乏可诱导髓鞘减少, IGF-1 过表达则增加少突胶质细胞数量、促进髓鞘合成和髓鞘相关基因的表达<sup>[31]</sup>。低剂量的 IGF-1 可显著改善少突胶质细胞增殖、存活、分化和髓鞘合成<sup>[32]</sup>, 补充 IGF-1 还可改善肌萎缩侧索硬化和多发性硬化症动物模型中的髓鞘减少<sup>[33]</sup>。上述研究表明 IGF-1 在调节中枢神经系统髓鞘合成方面具有重要的作用, 通过补充 IGF-1 防止颅脑损伤后少突胶质细胞丢失来促进髓鞘再生, 可能具有治疗潜力。

成年哺乳动物脑中有 2 个神经干细胞群, 分别位于侧脑室的室下区和海马齿状回颗粒下区, 具有内源性再生潜力, 在颅脑损伤神经修复中具有重要研究意义。IGF-1 能促进发育中的大脑神经元有丝分裂, 促进神经元前体成熟和分化, 但它对成年哺乳动物神经修复的影响尚不完全清楚<sup>[4]</sup>。IGF-1 补充治疗可促进成年和老年大鼠中神经细胞的增殖, 在 IGF-1 过表达的小鼠颅脑损伤后 1 周, 其受损海马体中未成熟神经元的密度增强, 脑室内输注 IGF-1 可增强海马中未成熟神经元的生成, 并促进脑外伤后神经行为的恢复<sup>[34]</sup>。IGF-1 过表达的大鼠脑创伤后海马神经元长期存活也增加, 且在旋臂水迷宫逆转测试中表现更好, 证明了 IGF1 促进颅脑损伤后海马区颗粒神经元的长

期存活和适当定位的能力, 也表明这些新生神经元有助于改善认知功能<sup>[25]</sup>。上述研究均表明, IGF-1 可能有增强成人大脑神经元发育和增殖的作用, 但需要更多的研究来进一步了解 IGF-1 神经源性修复的潜力。

树突和轴突的持续性损伤和变性也是颅脑损伤常见的神经病理学表现, 但大脑也会自发刺激轴突和树突发芽, 增强功能性突触发生以促进功能恢复<sup>[35]</sup>。在大鼠皮质切片中, IGF-1 处理后树突的分支增加, 且比其它营养因子能更大程度地增强树突的复杂性<sup>[36]</sup>。IGF-1 过表达可促进小鼠神经元的海马突触密度短暂增加, 而 IGF-1 基因敲除导致轴突直径和周围神经传导速度降低<sup>[37]</sup>, 脑室内输注 IGF-1 则可增加未成熟神经元的树突分支增加<sup>[38]</sup>。上述研究表明, IGF-1 在维持轴突和树突的形态和生长、改善突触功能方面发挥重要作用, 但颅脑损伤后增强的轴突发芽和雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路活化可能会促进创伤后癫痫的发展<sup>[39]</sup>, 尚需要更多的研究来了解 IGF-1 治疗在颅脑损伤中的安全性和精准靶向性。

慢性神经炎症是颅脑损伤后继发性损伤的重要病理生理机制, 并与慢性神经变性、认知和精神障碍相关<sup>[40]</sup>。促炎性神经毒性小胶质细胞的持续存在和激活是颅脑损伤后进行性神经元损伤和慢性脑萎缩的重要原因之一<sup>[41]</sup>。研究发现, IGF-1 可诱导小胶质细胞向神经保护和抗炎表型转化, 以减少脑损伤后的反应性胶质增生<sup>[42]</sup>。对老年雌性大鼠进行脑室内重组腺病毒载体-IGF-1 注射, 发现 IGF-1 基因治疗能够下调衰老相关典型基因的表达, 使衰老小胶质细胞朝抗炎状态发展, 从而抵消与衰老相关的神经炎症效应, 改善老年雌性大鼠的运动功能<sup>[43]</sup>。但也有研究观察到, 抑制 IGF-1R 信号传导可降低阿尔茨海默病小鼠模型中的神经炎症和神经元凋亡, IGF-1R 缺陷小鼠对  $\beta$  淀粉样蛋白寡聚体诱导的蛋白毒性更具抵抗力, 呈现较少的活化星形胶质细胞和较少的小胶质细胞病<sup>[44-45]</sup>。这些有争议的结果可能与不同的实验背景、不同的小胶质细胞反应以及表型有关, 需要更多的研究来解决当前的争议。

此外, 脑损伤后新生血管可以增加损伤区域血流灌注, 已被证明可以改善颅脑损伤后的功能结局<sup>[46]</sup>。Cakir 等<sup>[47]</sup>研究表明, IGF-1 在正常视网膜脉管系统发育中发挥血管生成因子的作用, 在 IGF-1 信号传导遗传缺陷的患者中, 视网膜血管形态发育异常。IGF-1 可促进血管内皮细胞增殖, 血清 IGF-1 和生长激素水平的下降与脑微血管密度的降低有关, 生长激素补充治疗可增加老年大鼠的血清 IGF-1 水平、增加脑微血管密度<sup>[48]</sup>。IGF-1 可能是脑血管生成的重要调节因子之一, 并可能增强脑损伤后的新血管形成<sup>[49]</sup>。

### IGF-1 在颅脑损伤中的治疗应用

大脑损伤后会刺激 IGF-1 等神经营养因子的产生, 那究竟是短暂性诱导 IGF-1 及其信号分子的增加, 还是长期提供内源性神经保护、刺激亚急性修复和再生, 目前尚无定论, 需要更多的研究来证实。脑损伤后基于 IGF-1 的治疗研究则已呈现良好的应用前景, IGF-1 外源性输注已被证明可有效治疗脑卒中和脊髓损伤等中枢神经系统疾病<sup>[50]</sup>。在肌萎缩侧索硬化动物模型的侧脑室中给予 IGF-1 基因治疗可延迟运动衰退并延长生存期<sup>[51]</sup>, 携带大鼠 IGF-1 的 cDNA 重组腺病毒构建体已被用于改

善老年大鼠和实验性脊髓损伤后的神经炎症<sup>[52]</sup>、提高老化和反应性神经胶质细胞增生相关的神经功能障碍<sup>[52-53]</sup>。

动物模型颅脑损伤后应用 IGF-1 的疗效研究表明,脑室内连续输注重组人 IGF-1 (human IGF-1, hIGF-1) 可导致海马中未成熟神经元数量的剂量依赖性增加,在大脑皮质和海马中可检测到 hIGF-1 水平,并导致海马中蛋白激酶 B 激活的增加,IGF-1 治疗组的小鼠运动功能和认知功能均得到改善<sup>[34]</sup>。颅脑损伤小鼠皮下注射 IGF-1 有利于颅脑损伤后的感觉运动功能恢复<sup>[14]</sup>,肌内注射 IGF-1 基因治疗能提高 IGF-1 血清水平、降低皮质损失后小胶质细胞的反应性、有效缓解伴随的认知障碍<sup>[53]</sup>。

近期研究还发现,早期 IGF-1 基因治疗能明显改善颅脑损伤大鼠氧化应激和工作记忆等认知功能障碍,有潜力成为一种改善神经炎症、预防与颅脑损伤相关的认知功能障碍的新治疗方法<sup>[54]</sup>。这些研究肯定了 IGF-1 的神经修复作用,证实了 IGF-1 疗法有潜力促进颅脑损伤的功能康复。但 Sama 等<sup>[55]</sup> 研究结果显示,皮下注射 IGF-1 虽然剂量依赖性地增加血清 IGF-1 水平,但对脑外伤后皮质挫伤面积、齿状回内神经元损伤和海马未成熟神经元数量的改善作用并不明显。基于 IGF-1 的治疗时机、治疗剂量和用药方式没有统一标准,尚需要更多的基础研究来探索 IGF-1 的确切疗效和局限性。

IGF-1 治疗颅脑损伤的临床研究已有报道。中重度脑外伤急性期和恢复期患者血清 IGF-1 持续降低且热量负平衡,低血清 IGF-1 浓度被认为会使颅脑损伤后蛋白质的使用效率下降<sup>[4,56]</sup>。一项在中度至重度颅脑损伤患者中进行的 IGF-1 II 期安全性和有效性试验中,纳入颅脑损伤患者年龄 18~59 岁、格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS) 为 4~10 分,根据损伤后 6 h 的 GCS 评分、服用类固醇剂量和年龄将患者进行随机分组,IGF-1 从损伤后 72 h 内开始以 0.01 mg/(kg·h) 通过静脉注射,并持续最多 14 d 治疗。结果显示,17 例接受 IGF-1 治疗的患者中有 14 例完成了治疗疗程,16 例对照组患者中有 13 例完成了研究,对照组前 2 周的平均 IGF-1 浓度显著低于 IGF-1 治疗组,随访发现治疗组 11 例患者中有 8 例在 6 个月时获得了中度至良好的结局评分,显著优于对照组,且 IGF-1 治疗组患者体重增加,比对照组具有更高的氮保留率<sup>[57]</sup>。

另一项前瞻性、随机、双盲研究比较了 IGF-1 或生长激素联合治疗和安慰剂治疗 97 例中度至重度颅脑损伤患者,IGF-1 通过持续静脉注射 0.01 mg/(kg·h),生长激素为皮下注射 0.05 mg/(kg·d),疗程为 14 d;结果表明,生长激素和 IGF-1 联合治疗可使 IGF-1 血浆浓度持续高于生理水平,与对照组患者相比,联合治疗的颅脑损伤患者显示出营养和代谢状态的持续改善和更好的神经功能结局<sup>[58]</sup>。这些临床试验表明,IGF-1 无论是单独给药或与生长激素联合给药,临床上安全的,能成功地改善中度至重度颅脑损伤患者的代谢参数和功能结局。最近有研究者还开发了一类具有生物活性的纳米纤维硬脑膜替代物,可以长期释放 IGF-1,用于促进颅脑损伤后神经细胞的存活、促进树突和轴突生长<sup>[59]</sup>。这种硬脑膜替代物有良好的机械性能和疏水性,可防止脑脊液漏,维持正常的颅内压,其具有 IGF-1 的生物活性极有可能给颅脑损伤后需要人工硬脑膜修补患者带来显著的益处,但需要更多的临床研究来证实。

## 结论

颅脑损伤后大脑中 IGF-1 表达呈短期增加趋势,血清 IGF-1 水平呈短期降低趋势,持续性低血清 IGF-1 则提示脑外伤后预后不良。IGF-1 在调节颅脑损伤病理生理学中发挥重要作用,包括促进神经元的葡萄糖摄取增加,促进少突胶质细胞增殖、存活和分化,刺激髓鞘合成,促进神经元存活和增殖,促进轴突和树突的生长,改善突触功能,减少慢性神经炎症,促进大脑新生血管生成等方面。外源性 IGF-1 治疗可产生神经保护、增强神经修护,并改善功能结局。但需要更多研究来分析 IGF-1 表达和代谢如何影响脑外伤患者的预后和结局,阐明颅脑损伤后 IGF-1 介导的神经功能改善机制,以及确定 IGF-1 治疗安全剂量、治疗方式和治疗时机。

## 参考文献

- [1] 惠纪元,龚如,梁玉敏,等.中国颅脑创伤数据库:短期预后因素分析[J].中华神经外科杂志,2014,30(1):56-58. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2014.01.017.
- [2] Ghiam MK, Patel SD, Hoffer A, et al. Drug repurposing in the treatment of traumatic brain injury[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 635483. DOI:10.3389/fnins.2021.635483.
- [3] Lewitt MS, Boyd GW. The role of insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins in the nervous system [J]. Biochem Insights, 2019, 12: 1494473856. DOI: 10.1177/1178626419842176.
- [4] Bianchi VE, Locatelli V, Rizzi L. Neurotrophic and neuroregenerative effects of GH/IGF1 [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): 2441. DOI: 10.3390/ijms18112441.
- [5] Gubbi S, Quipildor GF, Barzilay N, et al. 40 years of IGF1: IGF1; the Jekyll and Hyde of the aging brain [J]. J Mol Endocrinol, 2018, 61(1): T171-T185. DOI: 10.1530/JME-18-0093.
- [6] Bellini MJ, Labombarda F. Brain and spinal cord trauma; what we know about the therapeutic potential of insulin growth factor 1 gene therapy [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(2): 253-257. DOI: 10.4103/1673-5374.343902.
- [7] Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin [J]. J Biol Chem, 1978, 253(8): 2769-2776.
- [8] Dyer AH, Vahdatpour C, Sanfeliu A, et al. The role of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity [J]. Neuroscience, 2016, 325: 89-99. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.056.
- [9] Wrigley S, Arafa D, Tropea D. Insulin-like growth factor 1: at the crossroads of brain development and aging [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 14. DOI: 10.3389/fncel.2017.00014.
- [10] Nieto-Estevéz V, Oueslati-Morales CO, Li L, et al. Brain insulin-like growth factor- I directs the transition from stem cells to mature neurons during postnatal/adult hippocampal neurogenesis [J]. Stem Cells, 2016, 34(8): 2194-2209. DOI: 10.1002/stem.2397.
- [11] Bondy CA, Cheng CM. Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain [J]. Eur J Pharmacol, 2004, 490(1-3): 25-31. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.02.042.
- [12] Torres-Aleman I. Toward a comprehensive neurobiology of IGF- I [J].

- Dev Neurobiol, 2010, 70(5):384-396. DOI:10.1002/dneu.20778.
- [13] Schober ME, Block B, Beachy JC, et al. Early and sustained increase in the expression of hippocampal IGF-1, but not EPO, in a developmental rodent model of traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2010, 27(11):2011-2020. DOI:10.1089/neu.2009.1226.
- [14] Santi A, Genis L, Torres AI. A coordinated action of blood-borne and brain insulin-like growth factor I in the response to traumatic brain injury [J]. Cereb Cortex, 2018, 28(6):2007-2014. DOI:10.1093/cercor/bhx106.
- [15] Olivecrona Z, Dahlqvist P, Koskinen LO. Acute neuro-endocrine profile and prediction of outcome after severe brain injury [J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2013, 21:33. DOI:10.1186/1757-7241-21-33.
- [16] Wagner J, Dusick JR, McArthur DL, et al. Acute gonadotroph and somatotroph hormonal suppression after traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2010, 27(6):1007-1019. DOI:10.1089/neu.2009.1092.
- [17] Greco T, Hovda D, Prins M. The effects of repeat traumatic brain injury on the pituitary in adolescent rats [J]. J Neurotrauma, 2013, 30(23):1983-1990. DOI:10.1089/neu.2013.2990.
- [18] Ozdemir D, Baykara B, Aksu I, et al. Relationship between circulating IGF-1 levels and traumatic brain injury-induced hippocampal damage and cognitive dysfunction in immature rats [J]. Neurosci Lett, 2012, 507(1):84-89. DOI:10.1016/j.neulet.2011.11.059.
- [19] Castellano AK, Powell JR, Cools MJ, et al. Relationship between anterior pituitary volume and IGF-1 serum levels in soldiers with mild traumatic brain injury history [J]. Med Sci Sports Exerc, 2022, 54(8):1364-1370. DOI:10.1249/MSS.0000000000002892.
- [20] Abadi MR, Ghodsi M, Merazin M, et al. Pituitary function impairment after moderate traumatic brain injury [J]. Acta Med Iran, 2011, 49(7):438-441.
- [21] Dassa Y, Crosnier H, Chevignard M, et al. Pituitary deficiency and precocious puberty after childhood severe traumatic brain injury: a long-term follow-up prospective study [J]. Eur J Endocrinol, 2019, 180(5):281-290. DOI:10.1530/EJE-19-0034.
- [22] Feeny C, Sharp DJ, Hellyer PJ, et al. Serum insulin-like growth factor-I levels are associated with improved white matter recovery after traumatic brain injury [J]. Ann Neurol, 2017, 82(1):30-43. DOI:10.1002/ana.24971.
- [23] Salzmann A, James SN, Williams DM, et al. Investigating the relationship between IGF-I, IGF-II, and IGFBP-3 concentrations and later-life cognition and brain volume [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(6):1617-1629. DOI:10.1210/clinem/dgab121.
- [24] Dabin R, Wei C, Liang S, et al. Astrocytic IGF-1 and IGF-1R orchestrate mitophagy in traumatic brain injury via exosomal miR-let-7e [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:3504279. DOI:10.1155/2022/3504279.
- [25] Littlejohn EL, Scott D, Saatman KE. Insulin-like growth factor-1 overexpression increases long-term survival of posttrauma-born hippocampal neurons while inhibiting ectopic migration following traumatic brain injury [J]. Acta Neuropathol Commun, 2020, 8(1):46. DOI:10.1186/s40478-020-00925-6.
- [26] Corne R, Besson V, Ait SSS, et al. Insulin-like growth factors may be markers of both traumatic brain injury and fear-related stress [J]. Neuroscience, 2021, 466:205-221. DOI:10.1016/j.neuroscience.2021.04.013.
- [27] Makkar R, Behl T, Sehgal A, et al. Targeting insulin-like growth factor-I in management of neurological disorders [J]. Neurotox Res, 2022, 40(3):874-883. DOI:10.1007/s12640-022-00513-7.
- [28] Verleysdonk S, Hirschner W, Wellard J, et al. Regulation by insulin and insulin-like growth factor of 2-deoxyglucose uptake in primary ependymal cell cultures [J]. Neurochem Res, 2004, 29(1):127-134. DOI:10.1023/b:nere.0000010441.08234.ca.
- [29] Prins ML. Glucose metabolism in pediatric traumatic brain injury [J]. Childs Nerv Syst, 2017, 33(10):1711-1718. DOI:10.1007/s00381-017-3518-7.
- [30] Shijo K, Sutton RL, Ghavim SS, et al. Metabolic fate of glucose in rats with traumatic brain injury and pyruvate or glucose treatments: a NMR spectroscopy study [J]. Neurochem Int, 2017, 102:66-78. DOI:10.1016/j.neuint.2016.11.014.
- [31] Breton JM, Long K, Barraza MK, et al. Hormonal regulation of oligodendrogenesis II: implications for myelin repair [J]. Biomolecules, 2021, 11(2):290. DOI:10.3390/biom11020290.
- [32] Janowska J, Gargas J, Ziemka-Nalecz M, et al. Oligodendrocyte response to pathophysiological conditions triggered by episode of perinatal hypoxia-ischemia: role of IGF-1 secretion by glial cells [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(10):4250-4268. DOI:10.1007/s12035-020-02015-z.
- [33] Shandilya A, Mehan S. Dysregulation of IGF-1/GLP-1 signaling in the progression of ALS: potential target activators and influences on neurological dysfunctions [J]. Neurol Sci, 2021, 42(8):3145-3166. DOI:10.1007/s10072-021-05328-6.
- [34] Carlson SW, Saatman KE. Central infusion of insulin-like growth factor-I increases hippocampal neurogenesis and improves neurobehavioral function after traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2018, 35(13):1467-1480. DOI:10.1089/neu.2017.5374.
- [35] Sta Maria NS, Sargolzaei S, Prins ML, et al. Bridging the gap: mechanisms of plasticity and repair after pediatric TBI [J]. Exp Neurol, 2019, 318:78-91. DOI:10.1016/j.expneurol.2019.04.016.
- [36] O'Kusky J, Ye P. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling [J]. Front Neuroendocrinol, 2012, 33(3):230-251. DOI:10.1016/j.yfme.2012.06.002.
- [37] Onesto MM, Short CA, Rempel SK, et al. Growth factors as axon guidance molecules: lessons from in vitro studies [J]. Front Neurosci, 2021, 15:678454. DOI:10.3389/fnins.2021.678454.
- [38] Licitaya-Montiel A, Aguilar-Arredondo A, Arias C, et al. Insulin growth factor-I promotes functional recovery after a focal lesion in the dentate gyrus [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2012, 11(7):818-828. DOI:10.2174/1871527311201070818.
- [39] Chandel S, Gupta SK, Medhi B. Epileptogenesis following experimentally induced traumatic brain injury: a systematic review [J]. Rev Neurosci, 2016, 27(3):329-346. DOI:10.1515/revneuro-2015-0050.
- [40] Doganyigit Z, Erbakan K, Akyuz E, et al. The role of neuroinflammatory mediators in the pathogenesis of traumatic brain injury: a narrative review [J]. ACS Chem Neurosci, 2022, 13(13):1835-1848. DOI:10.1021/acchemneuro.2c00196.
- [41] Shao F, Wang X, Wu H, et al. Microglia and neuroinflammation: crucial pathological mechanisms in traumatic brain injury-induced neurodegeneration [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:825086. DOI:10.3389/fnagi.2022.825086.
- [42] Labandeira-Garcia JL, Costa-Besada MA, Labandeira CM, et al. Insulin-

like growth factor-1 and neuroinflammation[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9;365. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00365.

[43] Falomir-Lockhart E, Dolcetti F, Herrera ML, et al. IGF-1 gene transfer modifies inflammatory environment and gene expression in the caudate-putamen of aged female rat brain[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(6): 3337-3352. DOI: 10.1007/s12035-022-02791-w.

[44] George C, Gontier G, Lacube P, et al. The Alzheimer's disease transcriptome mimics the neuroprotective signature of IGF-1 receptor-deficient neurons[J]. *Brain*, 2017, 140(7): 2012-2027. DOI: 10.1093/brain/awx132.

[45] Gontier G, George C, Chaker Z, et al. Blocking IGF signaling in adult neurons alleviates Alzheimer's disease pathology through amyloid-beta clearance[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(33): 11500-11513. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0343-15.2015.

[46] Mozaffari K, Dejam D, Duong C, et al. Systematic review of serum biomarkers in traumatic brain injury[J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e17056. DOI: 10.7759/cureus.17056.

[47] Kakir B, Hellstrom W, Tomita Y, et al. IGF1, serum glucose, and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(19): e140363. DOI: 10.1172/jci.insight.140363.

[48] Ashpole NM, Sanders JE, Hodges EL, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain[J]. *Exp Gerontol*, 2015, 68: 76-81. DOI: 10.1016/j.exger.2014.10.002.

[49] Gram M, Ekstrom C, Holmqvist B, et al. Insulin-like growth factor 1 in the preterm rabbit pup: characterization of cerebrovascular maturation following Administration of recombinant human insulin-like growth factor 1/insulin-like growth factor 1-binding protein 3[J]. *Dev Neurosci*, 2021, 43(5): 281-295. DOI: 10.1159/000516665.

[50] Costales J, Kolevzon A. The therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in central nervous system disorders[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 63: 207-222. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.01.001.

[51] O'Connor DM, Boulis NM. Gene therapy for neurodegenerative diseases[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(8): 504-512. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.06.001.

[52] Jure I, Lockhart EF, de Nicola AF, et al. IGF1 gene therapy reversed cognitive deficits and restored hippocampal alterations after chronic spinal cord injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(12): 6186-6202. DOI: 10.1007/s12035-021-02545-0.

[53] Herrera ML, Bandin S, Champarini LG, et al. Intramuscular insulin-like growth factor-1 gene therapy modulates reactive microglia after traumatic brain injury[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 175: 196-204. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.07.023.

[54] Montivero AJ, Gherzi MS, Silvero CM, et al. Early IGF-1 gene therapy prevented oxidative stress and cognitive deficits induced by traumatic brain injury[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 672392. DOI: 10.3389/fphar.2021.672392.

[55] Sama DM, Carlson SW, Joseph B, et al. Assessment of systemic administration of PEGylated IGF-1 in a mouse model of traumatic brain injury[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2018, 36(4): 559-569. DOI: 10.3233/RNN-180831.

[56] Gasco V, Cambria V, Bioletto F, et al. Traumatic brain injury as frequent cause of hypopituitarism and growth hormone deficiency: epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 634415. DOI: 10.3389/fendo.2021.634415.

[57] Hatton J, Rapp RP, Kudsk KA, et al. Intravenous insulin-like growth factor- I (IGF- I) in moderate-to-severe head injury: a phase II safety and efficacy trial[J]. *J Neurosurg*, 1997, 86(5): 779-786. DOI: 10.3171/jns.1997.86.5.0779.

[58] Hatton J, Kryscio R, Ryan M, et al. Systemic metabolic effects of combined insulin-like growth factor- I and growth hormone therapy in patients who have sustained acute traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2006, 105(6): 843-852. DOI: 10.3171/jns.2006.105.6.843.

[59] Wang Y, Guo Q, Wang W, et al. Potential use of bioactive nanofibrous dural substitutes with controlled release of IGF-1 for neuroprotection after traumatic brain injury[J]. *Nanoscale*, 2022, 14(48): 18217-18230. DOI: 10.1039/d2nr06081g.

(修回日期:2023-12-20)

(本文编辑:汪 玲)

## 《中华物理医学与康复杂志》第八届编辑委员会通讯编委组成名单

(按姓氏拼音顺序排序)

鲍 勇	蔡 斌	蔡西国	陈 翔	陈卓铭	丁旭东	何晓阔	黄 怀	贾 杰	江 山
康治臣	兰 月	李旭红	李 哲	刘雅丽	罗 春	舒 彬	宋振华	万春晓	王宏图
王红星	王永慧	温红梅	吴 涛	夏文广	项 洁	胥方元	徐光青	杨初燕	杨永红
余 波	张立新	周 云	朱美兰						