

IGF2R 基因 58298A/G 多态性对血管内皮细胞功能影响的研究进展

黄海婷 宾颜芮 罗婷婷 郑卓元 陈观海 黄玲

广西医科大学, 广西 南宁 530021

摘要:胰岛素样生长因子 2 受体 (Insulin-like growth factor 2 receptor, IGF2R) 基因 58298A/G 多态性是影响血管内皮细胞功能的重要遗传因素, 近年受关注度增多。但关于这一多态性对血管内皮细胞功能具体影响机制的研究尚不清楚。本文旨在综述 IGF2R 基因 58298A/G 多态性对血管内皮细胞潜在影响及其机制, 为深入理解 IGF2R 基因 58298A/G 多态性对心血管疾病的影响提供新的视角。

关键词: IGF2R 基因; 58298A/G 多态性; 血管内皮细胞; 功能影响

引言

IGF2R 基因 58298A/G 多态性近年成为心血管疾病研究热点。该受体通过调控细胞增殖、存活等过程影响心血管稳态。血管内皮细胞负责维持血管的完整性和功能, 其功能失调是心血管疾病的重要病理基础。内皮细胞在血管生理中具有调节血管的舒缩、参与炎症反应、以及维持血液流动的稳定性等多种功能, 其功能障碍与动脉粥样硬化、冠状动脉疾病等心血管疾病密切相关^[1]。因此, 深入研究 IGF2R 基因 58298A/G 多态性对内皮细胞功能的影响, 对于揭示其在心血管疾病中的作用具有重要意义。

1 IGF2R 基因 58298A/G 多态性的生物学机制

IGF2R 基因位于人类染色体 6q26, 其主要功能是结合和清除游离的 IGF-2 来调节 IGF 信号通路。IGF2R 与 IGF-2 结合, 能阻止其与 IGF-1R 结合, 从而抑制下游信号通路的激活, 维持细胞的正常生理功能。研究表明, IGF2R 的表达水平与多种疾病的发生发展密切相关, 包括癌症、心血管疾病和糖尿病等^[2]。

IGF2R 基因的 58298A/G 多态性是指在该

基因的特定位置上, 腺嘌呤 (A) 可以被鸟嘌呤 (G) 替代。这种单核苷酸多态性可能影响 IGF2R 的表达和功能, 从而影响 IGF 信号通路的活性。研究显示, 58298G 等位基因可能导致 IGF2R 的表达降低, 进而影响 IGF-2 的清除效率, 导致 IGF-2 在细胞内的积累, 进而激活下游的信号通路。具体而言, 58298A/G 多态性可能通过影响 IGF2R 的糖基化模式, 改变其与 IGF-2 的结合能力, 从而调节 IGF 信号通路的活性。研究表明, IGF2R 基因 58298A/G 多态性可能通过基因型差异调控受体表达水平: G 等位基因携带者因 IGF2R 功能减弱, 导致 IGF-2 异常激活 IGF-1R, 从而增强下游促增殖信号。

2 IGF2R 多态性对血管内皮细胞功能的影响

2.1 IGF2R 基因的多态性对细胞增殖的影响

研究发现 IGF2R 多态性通过改变 Cyclin D1/p21 等关键调控因子表达水平, 影响细胞周期进程并最终决定增殖速率。IGF2R 可以通过 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路对细胞增殖进行调节^[3]。此外, 内皮细胞在应对

不同的生理或病理刺激时,其增殖能力可能受到细胞外基质成分和机械力的影响,这些因素也可能通过 IGF2R 及其下游信号通路相互作用,进一步调节细胞增殖^[4]。因此,深入探讨 IGF2R 多态性对这些信号通路的影响,将有助于揭示其在血管内皮细胞增殖中的作用机制,为相关疾病的治疗提供新的思路。

2.2 IGF2R 多态性对血管内皮细胞迁移的影响

IGF2R 基因的 58298A/G 多态性对血管内皮细胞的迁移能力产生了显著影响。研究表明,IGF2R 的不同基因型可能会影响内皮细胞对外部刺激的反应,进而影响其迁移能力。例如,某些基因型可能通过调节细胞内信号通路,促进或抑制内皮细胞的迁移。使用 Transwell 迁移实验和划痕实验结果为理解 IGF2R 多态性如何影响血管内皮细胞的迁移提供了重要的实验依据^[5]。IGF2R 多态性可能通过影响细胞与细胞外基质(ECM)的相互作用,进一步调节内皮细胞迁移能力。研究发现,ECM 的成分和结构会显著影响内皮细胞的粘附、迁移和增殖。此外,IGF2R 的多态性还可通过调节细胞对 ECM 的感知和反应,影响细胞的迁移能力。

IGF2R 多态性对内皮细胞迁移的影响可能涉及多个调节因子。研究表明,细胞内信号传导通路如 MAPK/ERK 和 PI3K/AKT 通路在细胞迁移中起着关键作用。IGF2R 的不同基因型可能通过这些信号通路影响内皮细胞的迁移能力。此外,细胞因子和生长因子如转化生长因子 β 和内皮生长因子也可能在这一过程中发挥重要作用。这些因子通过调节内皮细胞的表型转变和细胞间相互作用,进而影响细胞的迁移能力^[6,7]。因此,深入研究 IGF2R 多态性对这些潜在调节因子的影响,有助于揭示其在血管内皮细胞迁移中的具体作用机制。

2.3 IGF2R 基因 58298A/G 多态性对血管内皮细胞炎症反应的影响

研究发现 58298G 等位基因携带者的 TNF- α 和 IL-6 水平显著高于 58298A 等位基因携带者,这一发现提示 IGF2R 基因 58298A/G 多态性可能在调节炎症反应中发挥重要作用^[8,9]。IGF2R 基因 58298A/G 多态性可能通过影响炎症因子的表达,进而影响内皮细胞的功能。58298G 等位基因携带者的内皮细胞对促炎细胞因子如 IL-1 β 和 TNF- α 的反应更为敏感,导致内皮细胞功能的损害和血管通透性的增加^[10,11]。在炎症过程中,IGF2R 通过调节 NF- κ B 和 MAPK 等信号通路影响炎症因子的表达。此外,IGF2R 还可能通过调节内皮细胞的功能,影响血管的炎症反应。在慢性炎症状态下,IGF2R 的上调可能导致内皮细胞的功能障碍,进一步加重炎症反应和组织损伤^[12]。

3 IGF2R 多态性未来研究方向

随着基因组学和生物信息学的发展,研究 IGF2R 多态性在心血管疾病中的作用也迎来了新的机遇。未来的研究方向应集中在以下几个方面:首先,进一步明确 IGF2R 多态性对心血管疾病的具体作用机制,包括其在内皮细胞功能、炎症反应和代谢调节中的作用。其次,结合大规模人群基因组数据,探索 IGF2R 多态性与其他遗传因素、环境因素的交互作用,以更全面地理解其在心血管疾病中的作用。此外,开发针对 IGF2R 的靶向治疗策略,可能为心血管疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。通过这些研究,我们有望进一步揭示 IGF2R 多态性在心血管疾病中的重要性,并为临床应用提供理论基础。

4 结论

IGF2R 基因 58298A/G 多态性通过调控 IGF2 信号通路,显著影响血管内皮细胞的增殖、迁移及炎症反应,构成心血管疾病发生的关键分子机制。现有证据显示该位点变异与内

皮功能障碍存在明确关联性,但其效应强度在不同族群中呈现异质性。建议未来开展多中心、跨种族的临床验证研究,以明确其作为早期诊断标志物或治疗靶点的转化价值。

参考文献

- [1]Akanji AO, Smith RJ. The insulin-like growth factor system, metabolic syndrome, and cardiovascular disease risk. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10 (1) :3-13.
- [2]Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B. The association of soluble IGF2R and IGF2R gene polymorphism with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;45-56.
- [3]Li W, She L, Zhang M, et al. The associations of IGF2, IGF2R and IGF2BP2 gene polymorphisms with gestational diabetes mellitus: A case-control study. *PLoS One*. 2024;19-24.
- [4]Zhang X, Liu J, Deng X, Bo L. Research progress on the role of endothelial mechanically sensitive ion channel protein Piezo1 in diseases. 2024;36 (5) :557-560.
- [5]Bu S, Nguyen HC, Nikfarjam S, et al. Endothelial cell-specific loss of eNOS differentially affects endothelial function. *PLoS One*. 2022;17-23.
- [6]Almengló C, Mosquera-Garrote N, González-Peteiro M, González-Juanatey JR, Álvarez E. Edoxaban's contribution to key endothelial cell functions. *Biochem Pharmacol*. 2020;178-180.
- [7]Hildebrandt GC, Chao N. Endothelial cell function and endothelial-related disorders following haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2020;190 (4) :50-51.
- [8]Hu N, An R, Yu K, Chang Y, Gao W. PF4 induces inflammatory response through NF-kB signal pathway in rats with intracerebral haemorrhage. *Folia Neuropathol*. 2023;61 (4) :379-386.
- [9]丁一, 葛琳, 罗晨源, 等. IGF2R 基因 58298A/G 多态性与广西壮族人群长寿群体心血管危险因素的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24 (08) :79-80.
- [10]Bach LA. Endothelial cells and the IGF system. *J Mol Endocrinol*. 2015;54 (1) :R1-R13. [11]Qiao XR, Wang L, Liu M, Tian Y, Chen T. MiR-210-3p attenuates lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis by repressing IGF2. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2020;84 (2) :321-329.
- [12]Higashi Y, Quevedo HC, Tiwari S, et al. Interaction between insulin-like growth factor-1 and atherosclerosis and vascular aging. *Front Horm Res*. 2014;43:107-124.

项目支持: 广西医科大学大学生课外创新训练项目科研课题 (项目编号: X202310598360, X202310598252)