

探讨胰岛素样生长因子 1 在心血管疾病中的作用

李 果 刘 星 (通讯作者)

西南医科大学附属医院心血管内科 四川 泸州 646000

【摘要】：近些年来，不少研究都显示胰岛素样生长因子 1 在心血管系统的生理进程、病理进程里有着重要意义。身为重要的生长调节分子，IGF-1 不但参与心肌再生、血管重塑，还能够借助复杂的分子机制对多种心血管疾病的发展产生影响。从分子机制方面来讲，IGF-1 跟其受体结合以后能够激活 PI3K/AKT、MAPK 等重要信号通路，进而增强心肌细胞增殖能力、提高存活率并且抑制凋亡过程。而且，该因子在维持血管内皮功能稳定状态、调节炎症反应、改善能量代谢平衡等方面同样起着关键作用。临床研究证明，循环 IGF-1 水平的异常改变和高血压、动脉粥样硬化、慢性心衰等疾病的发病风险紧密相关。深入探寻 IGF-1 在心血管系统中的调控机制，不但有利于阐明相关疾病的发病机制，还为开发新的防治办法提供了理论基础。依据当前研究状况，全面揭示 IGF-1 在心血管疾病中的作用原理已成为转化医学研究的重要方向，其研究成果会推动心血管疾病的防治水平提高。

【关键词】：胰岛素样生长因子 1；心血管疾病；心肌细胞；信号通路

DOI:10.12417/2705-098X.26.13.025

引言

胰岛素样生长因子 1 是胰岛素家族里相当重要的成员，作为一种多肽激素在心血管系统中有着比较广泛的分布。不少流行病学研究显示，血清 IGF-1 水平降低和动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭等心血管疾病的发病风险有着一定联系^[1]。背后机制或许是 IGF-1 水平下降致使心肌细胞生长受阻且功能出现异常，进而造成心脏结构和功能产生障碍。

近年来的相关研究显示，胰岛素样生长因子-1 在心血管系统的病理生理进程当中展现出多效性调控功能。其分子机制主要涵盖心肌细胞存活调控、增殖诱导、代谢调节等多个方面。详细来讲，IGF-1 借助激活 PI3K/Akt 信号通路，对内皮细胞增殖与迁移能力起到促进作用，进而加快血管新生、组织修复的进程。已有研究指出，胰岛素样生长因子-1 在心血管病症里呈现出双重调控的作用，一方面具备心肌保护的效果，另一方面在某些特定的病理状况下或许会推动疾病的发展^[2]。

最新的研究显示，胰岛素样生长因子-1 对于心血管疾病的防治有着重要的价值。深入去探究 IGF-1 的作用原理，不但能够助力建立起心血管疾病的早期预警模型，而且可为临床风险分层、个体化治疗给予理论方面的依据。

1 心血管疾病的流行病学现状

身为全球致使人死亡与残疾的主要病症之一，心血管疾病在流行病学方面的分布展现出明显的地域、人群差别。依照世界卫生组织最新统计数据表明，这种疾病每年致使大约 1980 万人死亡，在全球总死亡人数里所占比例为 32%，而且该疾病造成的负担在发展中国家呈现出不断上升的状况。拿我国来说，作为世界人口数量位列第一的国家，心血管疾病的发病率连续上升，当中高血压、冠心病、心力衰竭等主要亚型的疾病负担逐年加重，已然成为我国公共卫生模式所面临的严峻难题。

2 胰岛素样生长因子 1 与心血管系统的关联性

2.1 IGF-1 的生理功能

IGF-1 身为胰岛素家族里的重要一员，是一种主要由肝脏分泌出来的亲水性多肽激素。此激素在分子构型方面和胰岛素有着相当高的同源性，作为体内关键的生长调控因子，它参与调控细胞增殖、分化、代谢过程，所起的作用非常关键^[3]。

IGF-1 借助与特异性受体 IGF-1R 相结合来发挥它的生物学效应，此受体归属于具备酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白家族^[4]。受体被激活以后会引发包括 PI3K/Akt、MAPK 在内的多条信号通路，这些通路在对细胞增殖、分化、存活、生长等生物学过程进行调控时起着重要作用。详细来讲，PI3K/AKT 通路借助 AKT 的磷酸化作用，致使 Bad 和 Caspase-9 等凋亡相关蛋白失去活性，以此抑制细胞凋亡，同时还会激活 mTOR 来促进蛋白质合成、细胞生长。另一方面，MAPK/ERK 通路通过激活的 ERK 进入细胞核，对特定转录因子进行磷酸化，使细胞周期蛋白、增殖相关基因的表达上调，进而推动细胞周期进程、增殖^[5]。这些分子机制一同说明了 IGF-1 在维持机体能量代谢平衡、稳态调节里的核心作用。

2.2 IGF-1 在心血管系统中的作用

IGF-1 是一种非常重要的多肽激素，它在促使细胞增殖、分化的过程里，对心血管系统有着调控作用。研究显示，IGF-1 借助激活 PI3K/Akt 信号转导途径，能够切实保护心肌细胞免受缺氧和再灌注损伤，对细胞能量代谢稳态加以调节。这种激素还能够通过抑制心肌细胞凋亡途径，维持心脏组织结构的完整，以此发挥心脏保护作用^[6]。

心血管疾病的病理生理机制呈现出复杂多样的特性，主要涵盖动脉粥样硬化、高血压、糖代谢紊乱、心肌缺血等关键病理环节。从病理学方面剖析，动脉粥样硬化的本质是血管壁出现脂质异常沉积的情况，同时伴有炎症细胞浸润、细胞外基质

重塑现象,最终致使管腔狭窄、功能障碍^[7]。最新研究显示,IGF-1 在这个过程中发挥着重要的调节作用,它不但能够促进血管内皮细胞的增殖修复,而且还可以通过抑制炎症反应来减轻血管壁损伤,以此有效维持内皮功能的稳定性^[8]。

高血压是致使心血管疾病出现的关键因素,其病理机制繁杂多样。长时间血压升高会使心脏承受的压力负荷加大,进而使得心肌代谢从脂肪酸氧化朝着糖酵解方向转变,这种代谢重编程现象在代偿性心肌肥厚阶段比较显著。高血压还会损害血管内皮功能,提高动脉粥样硬化、心血管并发症发生的风险^[9]。IGF-1 在高血压发展进程中展现出双向调节特性:其表达不足可能导致心脏结构重构、功能紊乱,而过度表达会让下游信号转导异常激活,引发心肌重塑、功能障碍,最终演变为病理性心脏肥大^[10]。

3 研究现状

3.1 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 与糖尿病心血管事件的关系及交互作用

有学者进行了一项为期3年的回顾性队列研究,针对200例处于糖尿病前期的患者临床资料予以分析。研究最终呈现的结果显示,心血管事件组患者的年龄、收缩压、空腹血糖水平,和对照组相比数值要更高一些,而其高密度脂蛋白胆固醇、 γ -氨基丁酸、IGF-1 水平则有降低的倾向。通过多因素 Logistic 回归分析得出,GABA 和 IGF-1 作为独立保护因子,对于糖尿病前期患者心血管事件的发生具备协同保护作用。当这两者的水平同时下降的时候,患者发生心血管事件的风险就会有所上升^[11]。

在近些年里,学者们借助系统性文献综述,对胰岛素样生长因子1于糖尿病性心血管疾病发生、发展阶段的调控机制展开了深入探究。研究显示,IGF-1 借助 BTEB、PI3K-PKB、MAPK 等多条信号通路,参与到调控糖尿病相关心血管病变病理生理过程之中^[12]。Tepeliş 和 Chen 团队所做的研究综述,对 IGF-1 在糖尿病心血管并发症里的分子作用机制进行了探讨,结果发现该因子可借助调控 PI3K/Akt 信号转导、改善线粒体功能、抑制炎症氧化应激等方式,对心血管系统发挥保护效应,这为相关疾病的机制研究及靶向干预给出了重要理论依据^[3]。多项运用文献计量学与 Meta 分析方法进行的研究都证实,循环 IGF-1 水平与心血管疾病风险呈现 U 型剂量-效应关系,突出了其在心血管病理生理过程中的关键调控作用^[13];诸多研究显示,IGF-1 借助对分子机制、信号转导途径加以调控,于糖尿病相关的心血管病变里起着关键作用,这些研究成果为糖尿病前期、心血管并发症的早期临床干预构筑了重要的理论根基。

3.2 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 与冠状动脉粥样硬化

IGF-1 借助多种途径参与到调控动脉粥样硬化斑块稳定性的过程当中,它的作用机制主要有调节血管平滑肌细胞

(VSMC) 存活状态、调控炎症反应、抑制氧化应激这几个方面。动物实验表明,在 ApoE 基因缺陷小鼠模型里,IGF-1 能够降低炎症反应、氧化应激水平,并且还可以延缓动脉粥样硬化的进展,其作用机制和抑制基质金属蛋白酶表达、减少 VSMC 凋亡紧密相关^[14]。当斑块内 IGF-1 及其受体的表达下降时,VSMC 凋亡敏感性会升高,进而加剧了斑块的不稳定性^[15]。IGF-1 对内皮功能的调控具备双重特性:内皮细胞所分泌的 IGF-1 能够通过旁分泌机制参与血管微环境的调节,并且 IGF-1 受体可能会与胰岛素受体形成 IGF-1R-IR 杂合体,通过竞争性抑制胰岛素信号通路,降低内皮细胞一氧化氮生物利用度、胰岛素敏感性,这种复杂的调控机制展现出了 IGF-1 在内皮功能里的双向调节作用^[16]。

3.3 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 与心律失常的关联及其潜在机制

很多临床证据表明胰岛素样生长因子-1 在心脏电生理调控方面有很关键的作用,血清水平要是出现变化,就会和心律失常风险紧密相连。Framingham 心脏研究通过长时间随访得到数据,血清 IGF-1 浓度每升高1个标准差,新发心房颤动的风险就会降低16%,而 IGF 结合蛋白-1 水平升高则会出现相反的情况^[17]。从分子机制方面来说,IGF-1 通过多种途径维持心脏电稳定性,比如能有效抑制心肌纤维化进程,从而改善心房和心室结构重构。心肌纤维化是房颤和室性心律失常发生的重要病理基础^[18];IGF-1 可以调控心肌细胞离子通道的表达与功能,以此维持动作电位的正常时程。它的抗炎和抗氧化应激作用能降低电重构发生的风险,不过孟德尔随机化研究显示 IGF-1 与房颤之间没有直接因果关系。观察性研究中的关联性可能源于残余混杂因素,或者只是体现了 IGF-1 作为心脏功能状态生物标志物的特性^[19]。现有证据显示维持合适的 IGF-1 水平对心律失常的一级预防有潜在临床价值,尤其是在老年人群中,定期监测 IGF-1 轴功能有助于识别电生理异常的高危个体。

3.4 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 与心力衰竭:在射血分数降低型心衰 (HFrEF) 与射血分数保留型心衰 (HFpEF) 中的差异角色

研究显示,在 HFrEF 与 HFpEF 这两种不同类型的心力衰竭里,IGF-1 轴的调控机制有明显不同:HFpEF 患者血清 IGF-1 浓度比 HFrEF 患者高,而且 IGF-1 的预后改善作用只有在 HFrEF 患者中才有统计学意义^[20]。

近期有针对 HFrEF 患者展开的临床研究得出了一些发现。这类患者群体有循环胰岛素样生长因子-1 水平降低的情况,还伴有心肌重构现象。基因表达谱分析表明,同 HFpEF 患者、健康对照组相比,HFrEF 患者的循环 IGF-1 浓度处在最低水平,其心肌组织里 IGF-1 受体 mRNA 表达有所上调,生长激素受体表达明显下调^[21]。这种现象可能意味着,在循环 IGF-1 缺乏时,心肌组织通过上调 IGF-1 受体表达,来维持局部激素敏感性、

信号转导效率的一种代偿机制。

与 HFpEF 患者相比较而言, HFpEF 患者的 IGF-1 轴功能异常情况没那么严重。其血清 IGF-1 水平相较于健康对照组是有所降低的, 只是降低幅度明显低于 HFpEF 组。两组患者心肌组织中 IGF-1、IGF-1 受体、生长激素受体的基因表达水平差异并无统计学意义^[21]。在发病机制方面, HFpEF 呈现出 IGF-1 轴相对“安静”的特性, 主要与系统性炎症、血管内皮功能异常、心肌顺应性降低等病理变化有关系, 而 HFpEF 则表现为明显的生长激素抵抗现象、受体适应性重塑, 这说明两种心衰类型可能有着不同的分子病理学基础。

3.5 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 在心肌损伤与修复中的作用

3.5.1 IGF-1 与心肌细胞自噬

在正常的生理状况下, 心肌细胞借助适度的自噬活动来维系细胞的稳态。然而一旦自噬被过度激活, 就有可能引发一种特殊形式的自噬依赖性细胞死亡, 从而加重心肌缺血再灌注损伤、心力衰竭的发展进程^[22]。有研究显示, IGF-1 能够经由 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对自噬活性进行调控。详细来说, IGF-1 与它的受体结合以后, 能够诱导 Akt 发生磷酸化, 进而促使 mTOR 信号分子被激活。该过程不但会抑制自噬起始复合体的组装, 还可以推动 ATP 合成并且优化线粒体的能量代谢^[23]。IGF-1 信号系统与 NAD⁺ 依赖性通路有着复杂的相互作用关系: IGF-1 激活的 Akt/mTOR 信号, 既能刺激细胞增殖, 又能诱导包括线粒体自噬在内的保护性反应, NAD⁺ 信号通过去乙酰化修饰, 强化 PI3K 介导的自噬、线粒体自噬, 二者协同调控氧化应激反应与能量代谢平衡, 以此维持细胞在生理与病理状态下的适应性^[24,25]。尤其是在病理情形下, 这种精细的相互作用调控网络对心肌细胞的存活意义重大。

3.5.2 IGF-1 与心肌细胞铁死亡

有研究显示胰岛素样生长因子-1 可对心肌细胞铁死亡起到有效的抑制作用。铁死亡是一种有着依赖铁离子特点且伴有脂质过氧化特征的程序性细胞死亡形式, 在心肌缺血再灌注损伤、心肌梗死、心力衰竭等病理进程中有着重要影响^[26]。

研究表明, IGF-1 通过经典 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制铁死亡的作用机制已得到证实。IGF-1 与受体 IGF-1R 结合后, 引发 PI3K/Akt 信号转导, 可改善线粒体功能, 提高 ATP 生成以优化能量代谢, 还能增强 GPX4 活性, 调控脂肪酸代谢, 从而降低脂质过氧化程度, 有效抑制铁死亡^[27]。SIRT1 (沉默信息调节因子 1) 作为该通路的重要下游分子, 通过调控 TXNIP/TRX 氧化还原系统, 增强了细胞的铁死亡抵抗能力^[28]。由于 IGF-1 能够抑制铁死亡, 其功能一旦受损, 便会加剧由铁死亡引发的心肌细胞损害, 从而形成“代谢异常-IGF-1 功能抑制-铁死亡-心肌损伤”这样的病理循环^[29]。

3.5.3 IGF-1 与心肌细胞氧化应激

当下的研究显示, 胰岛素样生长因子-1 借助其复杂的多通路信号转导机制, 在调控心肌细胞氧化应激进程里呈现出调节双向性的特征^[6]。

研究显示, IGF-1 与其受体 IGF-1R 相结合以后, 能激活 PI3K/Akt 信号通路, 让核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 磷酸化并保持其稳定性, 进而加快 Nrf2 往细胞核内转移。此过程可以上调多种抗氧化酶的表达, 像谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶等, 有效提高细胞清除活性氧簇的能力^[30]。在心肌缺血再灌注损伤模型里, IGF-1 抑制线粒体 ROS 产生, 减轻了氧化应激导致的细胞凋亡和炎症反应^[6]。

研究显示胰岛素样生长因子-1 与氧化应激的相互作用有着浓度依赖性特点, 并且受到微环境的较大影响。在生理性氧化应激状况下, IGF-1 及其受体表达呈上调趋向, 形成具有保护功效的反馈调节机制。可是当活性氧过度积聚时, IGF-1R 酪氨酸激酶结构域会出现氧化修饰, 致使下游信号转导出现异常, 甚至引发心肌细胞凋亡^[31]。

4 结论和展望

4.1 结论

本研究对胰岛素样生长因子 1 即 IGF-1 在心血管疾病发生发展里的多维调控作用做了全面考查。已有研究显示, IGF-1 借助激活 PI3K/Akt/mTOR 等关键信号通路, 在心肌细胞存活、增殖、能量代谢还有组织修复等进程中发挥着关键保护作用, 临床观察发现, 血清 IGF-1 水平降低和动脉粥样硬化、心律失常、心力衰竭等多种心血管疾病的发病风险联系紧密^[32]。具体来讲, 在冠状动脉粥样硬化进程中, IGF-1 经抑制血管平滑肌细胞凋亡、减轻炎症反应、氧化应激等多种方式, 切实推动斑块稳定; IGF-1 对心房颤动的影响展现出复杂的剂量依赖性特点。在心力衰竭这个领域当中, IGF-1 信号系统展现出明显的临床异质性: 射血分数降低型的患者, 常常会出现循环 IGF-1 水平降低、受体表达紊乱的状况, 而射血分数保留型患者则表现出相对减弱的 IGF-1 信号应答。这种差异表明, 后者或许主要和全身性炎症反应、血管内皮功能障碍等病理过程存在关联^[33]。

研究显示在心肌组织修复进程里胰岛素样生长因子-1 对自噬和铁死亡有着双向调节的作用。这种独特的双向调节机制对于糖尿病心肌病等代谢相关疾病颇为重要, 突出了 IGF-1 在代谢-免疫-心血管调控网络里的关键位置。IGF-1 在心血管系统中的作用具备显著的环境与剂量依赖性: 处于生理浓度时它能够通过增强线粒体功能、推动 ATP 生成、稳固 Nrf2 介导的抗氧化系统来保护心肌, 然而当浓度超出正常范围, 过高或者过低都有可能对心肌产生负面效应^[34]。

4.2 未来展望

后续的研究应当着重探寻 IGF-1 信号通路在时间和空间维

度上的特异性调控机制,并且研发出针对心肌细胞或者血管内皮细胞的选择性 IGF-1R 激动剂。当前已有的研究常常只是聚焦于单一的信号通路,而未来需要把转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多种组学方法结合起来,从而全面剖析 IGF-1 信号轴与肠道微生物群、免疫微环境、表观遗传调控之间存在的复杂相互作用。

虽然 IGF-1 在心血管保护方面发挥的作用,已经得到学术界普遍认同,但是由于其作用机制复杂,个体之间存在明显差异,在临床应用中依然面临许多挑战。未来研究要通过多层次、多维方式,深入探究 IGF-1 信号通路的调控机制,以此开发出针对 IGF-1 靶点的个性化心血管疾病防治方案,为全球心血管疾病防控工作找到新的解决办法^[3]。

参考文献:

- [1] LIN J,YANG L,HUANG J,et al.Insulin-like growth factor 1 and risk of cardiovascular disease:results from the UK biobank cohort study[J].The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism,2023,108(9):e850–e60.
- [2] CHEN H,HUANG N,HUANG Y,et al.The relationship between IGF-1 and cardiovascular diseases and the potential mediating role of TyG-related index:evidence from a cohort study[J].BMC Cardiovascular Disorders,2026.
- [3] MACVANIN M,GLUVIC Z,RADOVANOVIC J,et al.New insights on the cardiovascular effects of IGF-1[J].Frontiers in endocrinology, 2023,14:1142644.
- [4] ULLRICH A,GRAY A,TAM A W,et al.Insulin-like growth factor I receptor primary structure:comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity[J].The EMBO journal,1986,5(10):2503–12.
- [5] KHAN M Z,ZUGAZA J L,ALEMAN I T.The signaling landscape of insulin-like growth factor 1[J].Journal of Biological Chemistry,2025,301(1):108047.
- [6] YAN Z,XING Z,XUE T,et al.Insulin-like growth factor-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury:A review[J].Medicine,2024,103(9):e37279.
- [7] FALK E.Pathogenesis of atherosclerosis[J].Journal of the American College of cardiology,2006,47(8S):C7–C12.
- [8] DROZD M,BRUNS A-F,YULDASHEVA N Y,et al.Endothelial insulin-like growth factor-1 signalling regulates vascular barrier function and atherogenesis[J].Cardiovascular Research,2025,121(7):1108–20.
- [9] BLOCH M J,FASH F B F.Cardiovascular risks of hypertension[J].UpToDate Jan,2018.
- [10] MUKAMA T,SROUR B,JOHNSON T,et al.IGF-1 and risk of morbidity and mortality from cancer,cardiovascular diseases,and all causes in EPIC-Heidelberg[J].The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism,2023,108(10):e1092–e105.
- [11] 赵玉玲,黄婧,叶文春.血清 γ -氨基丁酸,胰岛素样生长因子-1 对老年糖尿病前期病人心血管事件风险的交互作用分析[J].实用老年医学,2024,38(8):816–20.
- [12] 王晓敏,吴柱国,李涛.胰岛素样生长因子 1 在糖尿病性心血管疾病中的研究进展[J].广东医学,2019,40(7):1025–30.
- [13] BURGERS A M G,BIERMASZ N R,SCHOONES J W,et al.Meta-analysis and dose-response metaregression:circulating insulin-like growth factor I(IGF-I)and mortality[J].The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism,2011,96(9):2912–20.
- [14] SUKHANOV S,HIGASHI Y,SHAI S-Y,et al.IGF-1 reduces inflammatory responses,suppresses oxidative stress,and decreases atherosclerosis progression in ApoE-deficient mice[J].Arteriosclerosis,thrombosis,and vascular biology,2007,27(12):2684–90.
- [15] HIGASHI Y,QUEVEDO H C,TIWARI S,et al.The interaction between IGF-1,atherosclerosis and vascular aging[J].Frontiers of hormone research,2014,43:107.
- [16] ABBAS A,IMRIE H,VISWAMBHARAN H,et al.The insulin-like growth factor-1 receptor is a negative regulator of nitric oxide bioavailability and insulin sensitivity in the endothelium[J].Diabetes,2011,60(8):2169–78.
- [17] STAERK L,PREIS S R,LIN H,et al.Protein biomarkers and risk of atrial fibrillation:the FHS[J].Circulation:Arrhythmia and Electrophysiology,2020,13(2):e007607.
- [18] ZHANG M,WANG H,WANG X,et al.MG53/CAV1 regulates transforming growth factor- β 1 signaling-induced atrial fibrosis in atrial fibrillation[J].Cell Cycle,2020,19(20):2734–44.
- [19] LIN S,TANG J,LI X,et al.Mendelian randomization provides evidence for a causal effect of serum insulin-like growth factor family

- concentration on risk of atrial fibrillation[J].World Journal of Clinical Cases,2023,11(36):8475.
- [20] FAXÉN U L,HAGE C,BENSON L,et al.HFpEF and HFrEF display different phenotypes as assessed by IGF-1 and IGFBP-1[J].Journal of cardiac failure,2017,23(4):293–303.
- [21] D'ASSANTE R,ARCOPINTO M,RENGO G,et al.Myocardial expression of somatotrophic axis,adrenergic signalling,and calcium handling genes in heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction[J].ESC heart failure,2021,8(2):1681–6.
- [22] NAH J,ZHAI P,HUANG C-Y,et al.Upregulation of Rubicon promotes autosis during myocardial ischemia/reperfusion injury[J].The Journal of clinical investigation,2020,130(6):2978–91.
- [23] THEN A A,GOENAWAN H,LESMANA R,et al.Exploring the potential regulation of DUOX in thyroid hormone-autophagy signaling via IGF-1 in the skeletal muscle[J].Biomedical Reports,2024,22(3):39.
- [24] PILLAI V B,SUNDARESAN N R,GUPTA M P.Regulation of Akt signaling by sirtuins:its implication in cardiac hypertrophy and aging[J].Circulation research,2014,114(2):368–78.
- [25] GUAN X,YAN Q,WANG D,et al.IGF-1 signaling regulates mitochondrial remodeling during myogenic differentiation[J].Nutrients,2022,14(6):1249.
- [26] CAI Y-W,WU M-X,GAO Q-Y,et al.Cytokines,novel cell death models and pathways in cardiovascular diseases[J].Frontiers in Cardiovascular Medicine,2023,10:1270320.
- [27] LIAO W,CHEN X,ZHANG S,et al.Megakaryocytic IGF1 coordinates activation and ferroptosis to safeguard hematopoietic stem cell regeneration after radiation injury[J].Cell Communication and Signaling,2024,22(1):292.
- [28] YANG C,MENG X,XIA C,et al.IGFBP2 plays a key role in aerobic exercise-mediated inhibition of ferroptosis in cardiac ischemia/reperfusion(I/R)injury[J].Journal of Translational Medicine,2025,23(1):1080.
- [29] WANG C Y,LI X D,HAO Z H,et al.Insulin-like growth factor-1 improves diabetic cardiomyopathy through antioxidative and anti-inflammatory processes along with modulation of Akt/GSK-3 β signaling in rats[J].The Korean journal of physiology & pharmacology:official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology,2016,20(6):613–9.
- [30] BAILEY-DOWNS L C,MITSCHELEN M,SOSNOWSKA D,et al.Liver-specific knockdown of IGF-1 decreases vascular oxidative stress resistance by impairing the Nrf2-dependent antioxidant response:a novel model of vascular aging[J].Journals of Gerontology Series A:Biomedical Sciences and MEDICAL SCIENCES,2012,67(4):313–29.
- [31] HIGASHI Y,SUKHANOV S,ANWAR A,et al.IGF-1,oxidative stress and atheroprotection[J].Trends in Endocrinology& Metabolism, 2010,21(4):245–54.
- [32] DE GIORGI A,MARRA A M,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.CA.registry[J].Intern Emerg Med,2022,17(6):1651–60.
- [33] SIMMONDS S J,CUIJPERS I,HEYMANS S,et al.Cellular and molecular differences between HFpEF and HFrEF:a step ahead in an improved pathological understanding[J].Cells,2020,9(1):242.
- [34] BIADGO B,TAMIR W,AMBACHEW S.Insulin-like growth factor and its therapeutic potential for diabetes complications-mechanisms and metabolic links:a review[J].The review of diabetic studies:RDS,2021,16(1):24.