

# 生长因子在近视发展中的作用研究进展

王洁, 朱煌

基金项目:中国上海市科委医学引导资助项目(No. 10411966200);  
中国上海市卫生局中医药科研资助项目(No. 2009s023);中国上海市重点学科建设资助项目(No. S30205)

作者单位:(200092)中国上海市,上海交通大学医学院附属新华医院眼科

作者简介:王洁,女,在读硕士研究生,研究方向:视光学。

通讯作者:朱煌,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:视光学及组织工程再造. Zhuhuang11@hotmail. com

收稿日期:2010-10-18 修回日期:2010-11-15

## Recent advances on growth factors in the development of myopia

Jie Wang, Huang Zhu

**Foundation items:** General Program of Bio-Medical Division of Shanghai Science and Technology Commission, China (No. 104119-66200); Scientific Research Fund of Traditional Chinese Medicine of Shanghai Health Bureau, China (No. 2009s023); Key Discipline Construction Project of Shanghai, China (No. S30205)

Department of Ophthalmology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**Correspondence to:** Huang Zhu. Department of Ophthalmology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China. Zhuhuang11@hotmail. com

Received:2010-10-18 Accepted:2010-11-15

## Abstract

• Myopia is the most common disorder of eyes, but its pathogenesis remains unclear. Recently, some researches have indicated that several growth factors play an important role in the remodeling of eyes and have significant correlation with myopia. This review summarizes the relationship between growth factors and myopia, which will provide the theoretical basis for the further experimental research of myopia.

• **KEYWORDS:** myopia; growth factors; sclera; retina

Wang J, Zhu H. Recent advances on growth factors in the development of myopia. *Guji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(1):100-102

## 摘要

近视是眼科发病率最高的疾病,但目前对近视发病机制的了解仍然有限。近年来研究发现生长因子在控制眼球大小导致近视发生中起着重要作用,多种生长因子参与眼球的主动生长和重新塑形,与近视的发生发展密切相关。我们就近年来与近视相关的生长因子的研究进行综述,为进一步探讨近视的发病机制提供理论参考。

**关键词:** 近视;生长因子;巩膜;视网膜

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 01. 033

王洁,朱煌. 生长因子在近视发展中的作用研究进展. 国际眼科杂志 2011;11(1):100-102

## 0 引言

近视多由眼球屈光率与眼轴长度不匹配导致光线经眼球的屈光系统后聚焦在视网膜的前方,物体不能清晰成像,是常见的屈光不正现象。随着电脑、电视的广泛应用,近视的患病率越来越高。由于未能明确认识其发病机制,目前仍无有效的防治方法。自从上个世纪 Rohrer 等<sup>[1]</sup>在小鸡模型上发现生长因子可以调控眼球增长,生长因子在近视形成与发展中的作用逐渐得到研究者的关注,人们不断发现生长因子在动物实验近视模型和细胞中发生改变。我们就在近视发生发展中起重要作用的生长因子进行综述。

## 1 转化生长因子

转化生长因子(transforming growth factors, TGFs)分两类 TGF $\alpha$  和 TGF $\beta$ 。近视的发生发展主要与 TGF $\beta$  相关。TGF $\beta$  是一个多功能的细胞活素类物质,在组织再生、细胞分化、胚胎发育、免疫反应中均起重要作用。TGF $\beta$  在人类以 3 种亚型存在 TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2, TGF $\beta$ 3。TGF $\beta$  的 3 种亚型都在巩膜和脉络膜中检测到,在视网膜上 TGF $\beta$ 1 和 TGF $\beta$ 3 主要分布在双极细胞、无长突细胞、神经节细胞,而 TGF $\beta$ 2 主要分布在无长突细胞、神经节细胞<sup>[2]</sup>。Jobling 等<sup>[3]</sup>研究发现在近视发生过程中 TGF $\beta$  具有调节巩膜细胞的收缩的功能,TGF $\beta$  通过改变巩膜细胞的表型,使巩膜产生较强的收缩性。降低 TGF $\beta$  的表达,导致小鼠巩膜细胞外基质发生改变,巩膜重塑,近视发生。同时也发现尽管在哺乳动物近视发生中 TGF $\beta$  参与巩膜重塑,但在视网膜-脉络膜-巩膜的级联信号转导过程中作用不大<sup>[4]</sup>,提示近视的发生,是一个多因子参与的过程。早在 1989 年 Overall 等<sup>[5]</sup>证实 TGF $\beta$  影响细胞外基质中胶原、蛋白多糖、金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)的合成。后来 Kenneth 证实 TGF $\beta$  是刺激 I, III 型胶原基因转录的主要细胞因子<sup>[6]</sup>, Liu 等<sup>[7]</sup>研究表明 TGF $\beta$ 1 能够经 Smad7 信号通路抑制 MMPs 的表达,使得 MMPs/TIMP 之间的平衡被打破。可见在视觉剥夺近视的动物模型中 TGF $\beta$  下调,使得 MMPs 对细胞外基质降解增加,细胞外基质的胶原、蛋白多糖减少,巩膜变薄,最终导致近视的发生。

TGF $\beta$  家族中亚类骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)同样具有调节发育、形态发生、细胞增殖、凋亡、细胞外基质合成的功能。当在培养的细胞中加入 BMP2 后,金属基质蛋白酶抑制剂 2 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP2) 显著高表达,而 MMP2 表达下降。巩膜重塑中连接组织的降解是由 MMP2 和 TIMP2 之间的平衡来调节,BMP2 通过打破 MMP2/TIMP2 之间的平衡,参与近视发展中巩膜重塑<sup>[8]</sup>。

## 2 成纤维细胞生长因子

成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 参与血管形成、创伤修复、胚胎发育,在多种细胞和组织的增殖和分化中起核心作用。由于 FGFs 分别是在 pH 为酸性和碱性的条件下提取的,所以又称 FGF1 为酸性成纤维细胞因子,FGF2 为碱性成纤维细胞因子。FGF1 和 FGF2 均可以促进内皮细胞增殖,组织损伤修复。FGF2 是一种促有丝分裂的生长因子,位于基底膜和血管的内皮下细胞外基质,在视网膜、脉络膜内皮细胞和巩膜中均可检测到 FGF2 在蛋白和 mRNA 水平的表达<sup>[9,10]</sup>。在树鼠的近视发生过程中,尽管 FGF2 表达改变不大,但巩膜中 FGF2 受体 FGFR1 表达上调,在近视恢复过程中 FGFR1 下调<sup>[10]</sup>,提示 FGF2 在眼球增长过程中参与调控巩膜重塑。对动物模型脉络膜和视网膜的基因表达分析后得出透镜诱导导致眼球增长时,脉络膜/视网膜中 FGFs 表达水平也发生改变<sup>[11]</sup>,表明 FGFs 可能在视网膜、脉络膜和巩膜间的级联反应中发挥作用。Rohrer 研究表明 FGF2 和 TGF $\beta$  在调节眼球生长过程中起着相反的作用 (FGF2 促进近视的发生,而 TGF $\beta$  抑制 FGF-2 的表达)<sup>[11]</sup>,共同调节眼球的生长。FGF2/TGF $\beta$  之间平衡紊乱也可能是导致近视发生的因素之一。

## 3 表皮生长因子

表皮生长因子 (epidermal growth factors, EGFs) 是一种低分子多肽,含有 53 个氨基酸残基和 3 个分子内二硫键,在调控细胞生长、增殖和分化中起重要作用。EGFs 主要通过其受体酪氨酸激酶家族的 EGFR 起作用,EGFR 酪氨酸磷酸化后激活 ERK/MAPK 通路启动信号转导使得细胞内的钙水平上升,糖酵解和蛋白质合成以及特定基因的表达增加,最终引起 DNA 合成和细胞增殖。Barsthi 应用不同剂量的卡巴胆碱作用巩膜成纤维细胞后发现 EGFR 表达上调<sup>[12]</sup>,说明 EGFs 参与巩膜成纤维细胞的增殖、分化,进而影响到巩膜的重塑性。EGFs 可以促进视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞分化,当 EGFs 处理后 RPE mRNA 水平被明显抑制,增殖减慢<sup>[13]</sup>,Zhang 推测 EGFs 可能通过调节 STAT3 的活性影响视网膜的增值<sup>[14]</sup>,也可能通过肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 及其受体 c-Met 共同调节 RPE 的增值与损伤修复<sup>[15]</sup>。EGFs 在视网膜和巩膜都表达,表明 EGFs 可能既在视网膜-巩膜的信号通路中起作用又直接参与巩膜的重塑。

## 4 胰岛素样生长因子

胰岛素样生长因子 (Insulin-like growth factors, IGFs) 是与胰岛素序列高度相似性的多肽,IGF 家族由两个细胞表面受体 (IGF1R 和 IGF2R)、两个配体 (IGF1 和 IGF2) 和 6 个高度亲和的结合蛋白组成。IGF 通过刺激有丝分裂,诱导细胞的增殖、分化来促进生长发育、物质代谢<sup>[16]</sup>。IGF2 能影响近视发生过程中巩膜过度生长时细胞增殖、分化、迁移<sup>[17]</sup>。张金嵩等认为 IGF1 可能与 RPE 等细胞结合后能调节 STAT3 蛋白的表达,通过 STAT3 信号转导通路从而发挥转录调控作用,调节其下游的某些特定靶基因表达作用于巩膜,促进后极部巩膜细胞的增生与分化,及巩膜细胞外基质的重塑导致眼轴延长,近视发生<sup>[18]</sup>。刘双珍研究发现视觉剥夺能上调豚鼠眼后极部视网膜 IGF1R 的表达水平,去遮盖后豚鼠近视屈光度减低、眼轴增长缓慢,后极部视网膜 IGF1R 的表达水平下调<sup>[19]</sup>,也提示 IGF1R 参与视网膜近视信号转导。在一定浓度范围内

的 IGF1 可以使 DNA 合成量增加促进豚鼠巩膜成纤维细胞的增殖及胶原蛋白的合成<sup>[20]</sup>,提示一定浓度的 IGF1 是保证眼球正常发育的必要条件,但过多过少都会导致巩膜的异常改变。

## 5 神经生长因子

神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是神经营养因子家族中的一种,对神经细胞的存活、生长、分化及其功能的发挥具有重要作用<sup>[21]</sup>。NGF 通过结合神经元表面两类受体 (跨膜酪氨酸激酶受体 TrkA 和低亲和力神经营养因子受体 p75NTR) 而起作用。TrkA 能转换 NGF 存活和分化信号,是 NGF 的功能性受体。p75NTR 是肿瘤坏死因子受体超家族成员,NGF 与 p75NTR 结合后能产生细胞毒效应<sup>[22]</sup>。Amendola 等<sup>[23]</sup> 研究发现视觉剥夺可引起 NGF 的表达下调。张金嵩等人也发现视觉剥夺使豚鼠遮盖眼视网膜 NGF 和 TrkA 蛋白及核酸表达减少,表明视觉剥夺可下调 NGF 与 TrkA 基因的转录水平,进而导致 NGF 与 TrkA 的蛋白合成减少,而 NGF 与 TrkA mRNA 和蛋白表达的时间分布及动态变化与形觉剥夺型近视 (form-deprived myopia, FDM) 屈光度、眼轴长度变化一致<sup>[24]</sup>,提示 NGF 与 TrkA 在 FDM 发生发展中有重要作用。NGF 的受体 p75NTR 在损伤诱导的细胞凋亡中起介导细胞凋亡的作用,且凋亡水平与 p75NTR 的表达水平呈正相关<sup>[25]</sup>。张金嵩等人发现豚鼠遮盖眼 p75NTR 蛋白与 mRNA 水平表达上调<sup>[26]</sup>。表明视觉剥夺与视网膜神经细胞凋亡有关。

## 6 肝细胞生长因子

HGF 是一种具有多种生物活性的细胞因子,HGF 以无活性的单链多肽形式被间充质细胞分泌到上皮细胞和上皮细胞之间,丝氨酸蛋白酶把它分解成  $\alpha$  和  $\beta$  链,二硫键连接  $\alpha$  和  $\beta$  链形成有活性的异二聚体分子,能促进细胞的分裂、迁移和分化。HGF 也可通过与受体 c-Met 结合后激活酪氨酸激酶调节细胞生长、细胞活力和形态形成。HGF 能够促进角膜上皮细胞和内皮细胞、晶状体上皮细胞的增生,对眼组织的生理平衡、损伤修复和相关疾病有重要关系<sup>[27]</sup>。

Zhou 等<sup>[28]</sup> 研究发现在鼠眼生长基因中,调控 HGF 的基因与眼球生长密切相关。EGF 受体通过诱导 HGF 受体 c-Met 外功能区脱落调节 HGF/c-Met 的表达,HGF/c-Met 又反作用 EGF 受体共同增强下游信号转导调节 RPE 细胞的迁移、增殖和损伤修复<sup>[15]</sup>。王超英研究也发现透镜诱导豚鼠近视眼形成过程中,RPE 细胞中 HGF 活性普遍增高<sup>[29]</sup>。张金嵩在体外培养的兔 RPE 细胞中证实 HGF 的蛋白水平表达,并同时证实 RPE 细胞中 MMP-2 表达与 HGF 表达呈正相关,近视相关因子 HGF, MMP-2 都在 RPE 细胞中的表达增加,且 HGF 的增加更明显<sup>[30]</sup>,由此推断 HGF 增加可能促使 MMP-2 的增加,后者进一步促进近视的发生发展。

## 7 其他生长因子

上文中主要描述了在近视发展中起主要作用的生长因子,当然也有其他因子参与近视的发生发展,例如血管内皮生长因子 (VEGF) 主要通过影响脉络膜导致近视的发生。也有可能存在一些目前未知的因子调节眼睛的各组成部分进而诱导近视的发生,有待进一步探索发现。

## 8 展望

生长因子在细胞的生长、增殖、分化及信号转导中发挥重要作用,近视的发生发展是一个多因素共同参与调节的病理过程,生长因子与视网膜、脉络膜及巩膜之间的相

互关系及生长因子间的相互作用与近视的发生发展密不可分。因此研究生长因子与近视的关系对揭开近视的发病机制至关重要。尽管国内外对生长因子参与近视的发生过程中有了较多的认识,但生长因子是如何参与近视的发生发展,仍有许多未解之谜。生长因子通过何种调节机制影响近视的发展将是今后研究的重点。

#### 参考文献

1 Rohrer B, Stell WK. Basic fibroblast growth factor (bFGF) and transforming growth factor beta (TGF-beta) act as stop and go signals to modulate postnatal ocular growth in the chick. *Exp Eye Res* 1994;58(5):553-561

2 Mathis U, Schaeffel F. Transforming growth factor-beta in the chicken fundal layers; An immunohistochemical study. *Exp Eye Res* 2010;90(6):780-790

3 Jobling AI, Gentle A, Metlapally R, et al. Regulation of scleral cell contraction by transforming growth factor-beta and stress; competing roles in myopic eye growth. *J Biol Chem* 2009;284(4):2072-2079

4 Jobling AI, Wan R, Gentle A, et al. Retinal and choroidal TGF-beta in the tree shrew model of myopia; isoform expression, activation and effects on function. *Exp Eye Res* 2009;88(3):458-466

5 Overall CM, Wrana JL, Sodek J. Independent regulation of collagenase, 72-kDa progelatinase, and metalloendoproteinase inhibitor expression in human fibroblasts by transforming growth factor-beta. *J Biol Chem* 1989;264(3):1860-1869

6 Cutroneo KR, White SL, Phan SH, et al. Therapies for bleomycin induced lung fibrosis through regulation of TGF- $\beta_1$  induced collagen gene expression. *J Cell Physiol* 2007;211(3):585-589

7 Liu R, Ahmed KM, Nantajit D, et al. Therapeutic effects of alipoic acid on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Int J Mol Med* 2007;19(6):865-873

8 Hu J, Cui D, Yang X, et al. Bone morphogenetic protein-2; a potential regulator in scleral Remodeling. *Mol Vis* 2008;14:2373-2380

9 Layton CJ, Becker S, Osborne NN. The effect of insulin and glucose levels on retinal glial cell activation and pigment epithelium-derived fibroblast growth factor-2. *Mol Vis* 2006;18(12):43-54

10 Alex Gentle, Neville A, McBrien. Retinoscleral control of scleral remodeling in refractive development; a role for endogenous FGF-2? *Cytokine* 2002;18:344-348

11 Shelton L, Troilo D, Lerner MR, et al. Microarray analysis of choroid/RPE gene expression in marmoset eyes undergoing changes in ocular growth and refraction. *Mol Vis* 2008;14:1465-1479

12 Barathi VA, Weon SR, Beuerman RW. Expression of muscarinic receptors in human and mouse sclera and their role in the regulation of scleral fibroblasts proliferation. *Mol Vis* 2009;15:1277-1293

13 Steindl-Kuscher K, Krugluger W, Boulton ME, et al. Activation of the beta-catenin signaling pathway and its impact on RPE cell cycle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(9):4471-4476

14 Zhang SS, Liu MG, Kano A, et al. STAT3 activation in response to growth factors or cytokines participates in retina precursor proliferation. *Exp Eye Res* 2005;81(1):103-115

15 Xu KP, Yu FS. Cross talk between c-Met and epidermal growth factor receptor during retinal pigment epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2242-2248

16 Yu H, Rohan T. Role of the insulin like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(18):1472-1489

17 Kusakari T, Sato T, Tokoro T. Visual deprivation stimulates the exchange of the fibrous sclera into the cartilaginous sclera in chicks. *Exp Eye Res* 2001;73(4):533-546

18 朱子诚, 张金嵩, 籍雪颖, 等. 胰岛素样生长因子1诱导豚鼠巩膜成纤维细胞信号转导及转录活化因子3信号通路激活的研究. *中华眼科杂志* 2007;43(12):1125-1129

19 邓志宏, 谭佳, 刘双珍, 等. 胰岛素样生长因子1受体反义寡核苷酸对豚鼠形觉剥夺性近视眼的抑制作用. *眼视光学杂志* 2009;11(5):350-353

20 朱子诚, 张金嵩, 李秀娟, 等. 胰岛素样生长因子I对豚鼠巩膜成纤维细胞增殖的影响. *中国组织工程与临床康复* 2008;12(11):2167-2169

21 Fiore M, Chaldakov GN, Aloe L. Nerve growth factor as a signaling molecule for nerve cells and also for the neuroendocrine-immune systems. *Rev Neurosci* 2009;20(2):133-145

22 Sedel F, Bechade C, Triller A. Nerve growth factor(NGF) induces motoneuron apoptosis in rat embryonic spinal cord in vitro. *Eur J Neurosci* 1999;11(11):3904-3912

23 Amendola T, Fiore M, Aloe L. Postnatal changes in nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor levels in the retina, visual cortex, and geniculate nucleus in rats with retinitis pigmentosa. *Neurosci Lett* 2003;345:37-40

24 陈悦, 张金嵩, 朱子诚. 形觉剥夺性近视豚鼠视网膜中神经生长因子及其受体的表达. *眼科研究* 2007;25(6):439-442

25 Effert A, Sieverts H, Ikegaki N, et al. P75 mediated apoptosis in neuroblastoma cells is inhibited by expression of TrkA. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(6):573-576

26 陈悦, 张金嵩, 朱子诚. 豚鼠形觉剥夺性近视视网膜组织中神经生长因子受体 p75NTR 和 Caspase-3 的表达. *郑州大学学报* 2007;43(2):537-540

27 黄玲, 惠延年. 肝细胞生长因子的眼组织表达及作用. *国外医学眼科学分册* 2000;24(4):236-240

28 Zhou G, Williams RW. Eye1 and Eye2; gene loci that modulate eye size, lens weight, and retinal area in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:817-825

29 仝春梅, 王超英, 王彩荣, 等. 透镜诱导型近视眼视网膜色素上皮细胞肝细胞生长因子表达的变化. *中华视光学与视觉科学杂志* 2010;12(1):53-56

30 王媛, 张金嵩, 王艳婷, 等. 全反式视黄酸对兔视网膜色素上皮细胞的影响. *眼科研究* 2009;27(5):397-400