

IGF-1 参与调控眼球生长的研究进展

邹悦, 樊莹

作者单位: (200080) 中国上海市, 上海交通大学附属上海市第一人民医院眼科

作者简介: 邹悦, 女, 硕士, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 樊莹, 女, 博士, 硕士研究生导师, 主任医师, 副主任, 上海市眼科研究所所长, 研究方向: 眼底病学. mdfanying@gmail.com

收稿日期: 2012-03-20 修回日期: 2012-06-08

Research progress of IGF-1 in regulating eye's growth

Yue Zou, Ying Fan

Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

Correspondence to: Ying Fan. Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China. mdfanying@gmail.com

Received: 2012-03-20 Accepted: 2012-06-08

Abstract

• Eye's growth is an active process relies on the visual guidance. The retina, choroid and sclera are all involved in this process. There are a variety of signaling molecules that play an important role in regulating the eye's growth. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is a powerful growth-promoting factor, and its role in the maintenance and controlling of cell's growth, proliferation, differentiation, maturation and regeneration has been well recognized. There is also a wide range of expression of IGF-1 in eyes, which participate as a contributor in the occurrence and development of eye diseases. In recent years, its role of regulating the eye's growth has been widespread concerned. IGF-1's recognized role in regulating the eye's growth is reviewed in this paper.

• **KEYWORDS:** eye's growth; insulin-like growth factor-1; myopia

Citation: Zou Y, Fan Y. Research progress of IGF-1 in regulating eye's growth. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(7):1304-1307

摘要

眼球生长是一个在视觉信号诱导下的主动过程, 视网膜、脉络膜和巩膜都参与了这一过程, 并且有多种信号分子在调控眼球生长的过程中发挥了重要作用。IGF-1 作为一

种强有力的促生长因子在维持和控制细胞生长、增殖、分化、成熟和再生等方面具有重要作用, 在眼内也有广泛的表达, 并且参与了眼科多种疾病的发生发展。近年来, 它在调控眼球生长过程中发挥的作用受到了广泛的关注。本文对 IGF-1 在促进眼球主动生长的调控作用展开综述。

关键词: 眼球生长; 胰岛素样生长因子 1; 近视

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.07.24

引用: 邹悦, 樊莹. IGF-1 参与调控眼球生长的研究进展. 国际眼科杂志 2012;12(7):1304-1307

0 引言

近年来许多学者对眼球生长调控机制做了深入的研究。目前发现眼部多种组织, 包括视网膜、脉络膜、巩膜都在眼球生长的过程中发生了相应变化, 多种细胞因子和信号物质参与了该病变的发展过程。胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 是胰岛素样生长因子系统中一类结构上与胰岛素相似的多肽。作为一种分子信号, 在维持和控制细胞生长、增殖、分化、成熟和再生等方面具有重要作用, 胰岛素样生长因子 (IGF) 系统由 2 个多肽类生长因子 (IGF-I 和 IGF-II), IGF 受体 (IGF-IR 和 IGF-IIR), 胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP) 及 IGF 蛋白水解酶组成^[1]。其中胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factors 1, IGF-1) 能促进细胞增殖、分化、成熟, 并可抑制细胞凋亡; 介导生长激素的大部分作用; 促进生长和合成代谢; 并且有降低血糖、调节免疫等作用。近年来 IGF-1 在眼球生长过程中发挥的作用受到了广泛关注。本文着重对 IGF-1 在眼内的分布及其对眼球生长的作用和可能的机制做一综述。

1 眼球的生长

眼球存在着调控自身形状和大小的机制, 若该机制处于动态平衡, 则眼睛保持正视状态; 如果该机制被打破, 那么眼轴过长或者过短, 眼睛相应的出现近视或者远视。眼球的生长是受视觉信号调控的, 实验中鸡眼会对所佩戴的镜片产生代偿性的变化, 说明了眼球的生长方向、生长的速率、形状变化, 都是由视觉信号传入控制的^[2]。Wallman 等^[3]实验证实眼球局部的生长调节受视网膜的控制, 局部视网膜可以控制下级脉络膜和巩膜的厚度、形状和生长速率。其中, 有多种促进或抑制生长的信号参与了调控。脉络膜可以通过厚度的改变影响视网膜的成像。在信号分子作用下, 巩膜也会发生改变。当眼球伸长加速时, 巩膜细胞外基质开始减少合成, 一些降解细胞外基质的酶也开始增多^[4]。有很多证据显示, IGF-1 在这一过程中发挥了很大作用。

2 IGF-1 的结构和生理作用

IGF-1 与胰岛素原 60% 同源,是由 70 个氨基酸残基组成的单链多肽,分子量约为 7.5ku^[5]。IGF-1 通过与细胞表面的 IGF-1 受体(IGF-1R)结合而发挥其生物学活性。IGF-1 和 IGF-1R 结合后激活酪氨酸蛋白激酶,引起细胞内一系列磷酸化反应,并将信号传至细胞核,调节细胞转录,发挥其促有丝分裂、促进生长及胰岛素样代谢效应^[6]。IGF-1 能促进细胞增殖、分化、成熟,并可抑制细胞凋亡;介导生长激素的大部分作用,促进生长和合成代谢,并且有降低血糖、调节免疫等作用。血中 IGF-1 只有 1% 左右是游离的,其余都和胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin like growth factor binding protein,IGFBP)结合,这种蛋白调节 IGF-1 作用的发挥。IGF-1 的生物活性受 IGF-1 受体及 IGF-1 结合蛋白的调节。器官、组织局部也可产生 IGF-1,它们通过自分泌、旁分泌的方式发挥作用^[7]。

3 IGF-1 及其受体和结合蛋白在眼内的表达

虽然循环中的 IGF-1 主要来自肝脏的合成分泌,但在眼内 IGF-1 及其受体和结合蛋白也有广泛的表达和分泌。在生理条件下,视网膜各层细胞均可检测到大量的 IGF-1 表达和 IGF-1 mRNA 转录^[8]。Lambooi 等^[9]研究证明,在正常视网膜中,IGF-1 及其受体 mRNA 分布在视网膜神经感觉层、视网膜色素上皮细胞和脉络膜视网膜毛细血管内皮细胞。IGF-1 受体蛋白分布于视网膜所有神经感觉层、色素上皮细胞、脉络膜血管,说明正常视网膜有自分泌 IGF-1 的功能。研究表明,晶状体上皮细胞有 IGF-1 受体,IGF-1 与其受体结合后可刺激晶状体细胞分化与增殖^[10]。此外,人眼小梁网组织与体外培养的人眼小梁网细胞均表达 IGF-1 受体基因,Kusakari 等发现小鸡后极部巩膜可见 IGF-1/IGF-2 的表达^[11,12],小鸡后极部巩膜可见 IGF-1R mRNA 的表达,并且随着鸡眼的发育,IGF-1R mRNA 的表达水平明显升高^[13]。

4 IGF-1 参与了眼球生长的调控

近年来,IGF-1 调控眼球生长的作用引起了众多的关注,已有许多学者作了大量研究并取得了很多成果。以下将从流行病学调查,IGF-1 及其受体基因在眼内表达情况,以及体外细胞培养等各个方面分述之。

4.1 流行病学调查 大量流行病学和回顾性的研究发现 IGF-1 与眼球生长导致的屈光不正有着密切的关系,现在有多项实验证实了 IGF-1 在眼球生长过程中扮演了重要的调控因子的角色,并初步探讨其作用位点和机制。吕秀芳等^[14]通过对近视儿童与正常儿童对照研究表明,近视组血清 IGF-1 浓度较对照组明显高,且与近视程度、眼轴长度呈正相关而与身高、体质量、角膜屈光力无明显关系,这些结果都说明了 IGF-1 与近视的形成、发生、发展有关^[15]。

在血糖控制不佳的 1 型糖尿病患者中,高度近视更容易发生,也就是这些人群的眼轴更长^[16]。与以往认为近视主要是由环境因素导致的理论不同,有研究发现在有读写能力但是限制碳水化合物摄入的人群中,近视的发病率较低,而那些没有读写能力且有典型的西式饮食的人,近视的发病率反而高,这些近视的患者,眼轴是增长的^[17]。

其可能的机制为,典型的西式饮食易引起血糖升高,而高葡萄糖血症引起的胰岛素抵抗又会继发性的引起血清中游离 IGF-1 的升高和 IGF-1BP 的减少,这会破坏视网膜的视黄酸信号^[18],加速因形觉剥夺导致的巩膜增长,从而导致近视。最近的一些流行病学和回顾性研究强调了 IGF-1 作为一个眼球生长调节因子的作用,至少在原发的对生长因子不敏感的人群^[19],生长激素缺陷的儿童^[20],以及早产儿^[21]这些人群中低 IGF-1 血症和远视联系在一起。

人类遗传学图谱的证据表明,IGF-1 的基因多态性和眼轴增长导致的高度近视是有遗传学关联的 IGF-1 有很多基因型都与高度近视有关系,其中,SNPre6214 基因型和高度近视及普通近视都有很大的关系^[22]。在生长激素不反应性侏儒症的人群中,IGF-1 是促使眼球生长的重要因素^[19]。而且,在原发性生长因子缺陷的患者中,如果给予 IGF-1 治疗,那么这些患者有发展为轻微近视的趋势^[23]。

4.2 IGF-1 及其受体 mRNA 在眼内各层的表达及其作用

在一项对鸡眼的研究中发现玻璃体中注射胰岛素和 IGF-1 均可以导致近视也即眼球的生长,并能加重由负焦镜片处理而引起的近视^[24]。这说明 IGF-1 与胰岛素对眼球生长过程中所涉及的各层组织结构都有着影响。研究发现^[24],IGF-1 及其受体 IGF-1R mRNA 在小鸡的眼内各个组织都有表达,并且在各个组织中表达的量有着明显的差异,并且随着眼球发育和屈光状态的改变也相应有着明显的变化。因此对 IGF-1 及其受体 mRNA 的研究可以进一步探索 IGF-1 如何通过影响各层组织细胞从而参与了眼球生长的调控。

4.2.1 视网膜上 IGF-1 及其受体的表达

4.2.1.1 IGF-1 及其受体的表达 IGF-1 特殊的转录产物在视网膜神经上皮层中的含量明显比在 RPE 细胞和脉络膜以及巩膜细胞表达的多^[25]。在大鼠的视网膜上,已经发现 Müller 细胞可能包含一种重新合成的胰岛素或者与之很相似的一种蛋白的 mRNA^[26]。由于视网膜是近视眼球异常生长的诱导者,因此视网膜上大量表达 IGF-1 很可能是视网膜向下传导的信号分子之一。IGF-1RmRNA 也在视网膜神经上皮层表达的最多,其他依次为 RPE 细胞,脉络膜,和巩膜的软骨及纤维组织。IGF-1mRNA 在视网膜上水平是随着生长发育调节的,鸡眼中它的量在孵化后比在胚胎期下降了 50%^[27]。

4.2.1.2 不同屈光状态下 IGF-1 及其受体表达的改变 视网膜作为眼球异常生长的始动因子,在受到正焦或者负焦镜片处理而引起屈光状态改变时,发生了一系列的变化导致了眼球异常的改变。其中,IGF-1 及其受体在视网膜上表达水平的改变也很明显。由于 IGF-1 与胰岛素有相似的结构,IGF-1 可以通过胰岛素受体发挥一定的作用。在一项研究中,研究者观察了整个视网膜经过正焦或者负焦镜片处理后基因表达的变化。发现短时的正焦处理(4h)会引起两种受体在 RPE 上很大程度的下调。另外,正焦镜片处理组 IGF-1mRNA 水平比起负焦镜片处理组的有明显的降低^[23]。IGF-1RmRNA 在小鸡 RPE 细胞上的表达在负焦镜片处理 2d 后有所上调^[28]。因此胰岛素和 IGF-1 受

体信号可能与负焦镜片处理后眼球异常生长有着密切的关系。

4.2.1.3 IGF-1 对 RPE 细胞的影响 Chaum 等^[29]通过转基因的方法诱导 RPE 细胞分泌 IGF-1,发现此转基因的细胞系在低血清的培养条件下增殖活性与对照组相比有了很明显的提高,并且对 IGF-1 的浓度呈量效依赖性。分泌的 IGF-1 还能使更多的 RPE 细胞进入增殖期,提高 RPE 细胞的增殖潜能。

4.2.2 脉络膜上 IGF-1 及其受体的表达 脉络膜在眼球生长调控过程中发挥的作用受到了越来越多的关注。研究发现脉络膜的厚度在受到正焦或者负焦镜片处理时有着显著的变化,这一变化可以使视网膜前移或者后移,让光感受器恰好位于焦点的平面上。脉络膜短暂的变厚随之带来了一个长时间的细胞外基质分子合成的降低,和眼球生长的减速^[30]。Marzani 和 Wallman 将正常鸡眼巩膜和近视眼或远视眼的脉络膜在体外一起培养,发现巩膜上的蛋白多糖水平会发生与诱导信号相应的变化^[31]。这些结果都说明,脉络膜在眼球生长调控的自我平衡中扮演了很重要的角色,且在近视和远视的发病机制中起到了很大的作用。IGF-1 的 mRNA 在脉络膜上有低水平的表达,用探针和凝胶电泳法都可以探测到,但是表达水平非常的低以致无法定量检测。然而,其受体的量在处理中都有变化。负焦镜片处理 4h 后就可以观察到胰岛素受体 mRNA 的上调,胰岛素和 IGF-1 受体 mRNA 在 24h 负焦镜片配戴后可以观察到比对照组和正焦镜片处理组均有上调。

4.2.3 巩膜上 IGF-1 及其受体的表达和 IGF-1 对巩膜的作用 作为视觉信号通路的终点,巩膜组织的主动重塑过程改变了眼球的机械抵抗力和眼轴的长度,导致了近视的发生。IGF-1 及其在巩膜组织上也有表达,并对巩膜的变化有调节作用。

4.2.3.1 巩膜组织 IGF-1 及其受体的表达 鸡眼后极部巩膜可检测到 IGF-1R mRNA 的表达,随着眼球生长发育水平明显增高,当给鸡眼予遮盖处理时,随着时间延长,IGF-1R mRNA 在遮盖眼后极部的表达水平显著增高。遮盖眼后极部巩膜 IGF-1 受体 mRNA 的水平自遮盖 1 周期明显高于对照眼。而去遮盖后,IGF-1R 的水平又开始下降^[32]。并且用 IGF-1R 反义寡核苷酸抑制该受体后,可以延缓眼球的生长,抑制豚鼠形觉剥夺性近视眼的发展^[33]。故形觉剥夺可能通过上调鸡眼后极部巩膜 IGF-1R mRNA 的水平,再结合 IGF-1,并启动下游信号途径,调控巩膜的增殖分化,导致眼球的形状改变。IGF-1 受体 mRNA 在小鸡纤维巩膜上表达上调的一个可能的原因是 IGF-1 促眼球组织的增殖的作用,这一作用是通过增加合成和降低胞外基质来完成的。此外,有研究还发现视黄酸可能通过改变 IGF 结合蛋白的水平和 IGF-1 信号相互作用,从而调节巩膜上 IGF-1 的水平^[18]。IGF 结合蛋白 3 对生长有抑制的作用,可能是因为它阻止了 IGF-1 和其受体的结合,因此,扩张的巩膜可能是游离 IGF-1 增多和 IGFBP3 减少这两个因素的协同作用^[17]。

4.2.3.2 IGF-1 对巩膜的作用 研究发现体外细胞培养中,IGF-1 对豚鼠巩膜成纤维细胞(GSF)的促增殖作用呈

量效和时效依赖性,其最佳浓度为 10.0 $\mu\text{g/L}$ ^[34]。IGF-1 对 GSF 细胞的细胞周期也有明显影响,流式细胞测定细胞周期的结果表明 IGF-1 作用后细胞的增殖活性显著提高^[15]。并且 IGF-1 能诱导体外培养的豚鼠巩膜成纤维细胞中 STAT3 信号通路的激活,提示 STAT3 信号通路可能在近视及巩膜重塑发生、发展中起重要作用^[34]。

综上所述,眼球生长存在一种调控机制,使眼球能通过视觉信号的改变主动生长,虽然这种机制还没有完全阐明,但是越来越多证据显示,IGF-1 在这一过程中发挥了重要的作用。然而,IGF-1 具体的作用部位和机制尚需要进一步的研究。

参考文献

- 1 Polin R. Fetal and Neonatal physiology. 2eds. Philadelphia: WB Saunders Co 1998;2401-2409
- 2 Wallman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron* 2004;43(4):447-468
- 3 Wallman J, Gottlieb MD, Rajaram V, et al. Local retinal regions control local eye growth and myopia. *Science* 1987;237(4810):73-77
- 4 Rada JA, Brenza HL. Increased latent gelatinase activity in the sclera of visually deprived chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(8):1555-1565
- 5 姚润莲,艾育德.胰岛素样生长因子 I 在眼科疾病中的研究进展. *国际眼科杂志* 2008;8(12):2499-2502
- 6 Mandel S, Moreland E, Nichols V, et al. Changes in insulin-like growth factor-1 (IGF-I), IGF-binding protein-3, growth hormone (GH)-binding protein, erythrocyte IGF-I receptors, and growth rate during GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1):190-194
- 7 Clemmons DR, Moses AC, McKay MJ, et al. The combination of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 reduces insulin requirements in insulin-dependent type 1 diabetes: evidence for *in vivo* biological activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(4):1518-1524
- 8 李养军,惠延年.IGF1 对视网膜新生血管形成的调控及其信号转导机制. *国际眼科杂志* 2005;5(5):999-1005
- 9 Lambooi AC, van Wely KH, Lindenbergh-Kortleve DJ, et al. Insulin-like growth factor-I and its receptor in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(5):2192-2198
- 10 Klok E, Lubsen NH, Chamberlain CG, et al. Induction and maintenance of differentiation of rat lens epithelium by FGF-2, insulin and IGF-1. *Exp Eye Res* 1998;67(4):425-431
- 11 Wordinger RJ, Clark AF, Agarwal R, et al. Cultured human trabecular meshwork cells express functional growth factor receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(9):1575-1589
- 12 Kusakari T, Sato T, Tokoro T, et al. Visual deprivation stimulates the exchange of the fibrous sclera into the cartilaginous sclera in chicks. *Exp Eye Res* 2001;3(4):533-546
- 13 邓志宏,刘双珍,谭佳,等.鸡形觉剥夺性近视眼后极部巩膜 IGF-1R/IGF-2RmRNA 的表达. *国际眼科杂志* 2005;5(5):929-931
- 14 吕秀芳,张莉,杨浩江,等.儿童近视与血清胰岛素样生长因子 1 的相关研究. *眼视光学杂志* 2008;10(1):14-16
- 15 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. *中国组织工程研究与临床康复* 2008;12(11):2167-2169
- 16 Jacobsen N, Jensen H, Lund-Andersen H, et al. Is poor glycaemic control in diabetic patients a risk factor of myopia? *Acta Ophthalmol* 2008;86(5):510-514
- 17 Cordain L, Eaton SB, Brand Miller J, et al. An evolutionary analysis

- of the aetiology and pathogenesis of juvenile-onset myopia. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(2): 125-135
- 18 Cordain L, Eades MR, Eades MD, *et al.* Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003;136(1):95-112
- 19 Bourla DH, Laron Z, Snir M, *et al.* Insulinlike growth factor I affects ocular development: a study of untreated and treated patients with Laron syndrome. *Ophthalmology* 2006;113(7): 1197
- 20 Parentin F, Tonini G, Perissutti P, *et al.* Refractive evaluation in children with growth defect. *Curr Eye Res* 2004;28(1): 11-15
- 21 Hok-Wikstrand M, Hard AL, Niklasson A, *et al.* Early postnatal growth variables are related to morphologic and functional ophthalmologic outcome in children born preterm. *Acta Paediatr* 2010;99(5): 658-664
- 22 Metlapally R, Ki CS, Li YJ, *et al.* Genetic association of insulin-like growth factor-1 polymorphisms with high-grade myopia in an international family cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(9):4476-4479
- 23 Penha AM, Schaeffel F, Feldkaemper M, *et al.* Insulin, insulin-like growth factor-1, insulin receptor, and insulin-like growth factor-1 receptor expression in the chick eye and their regulation with imposed myopic or hyperopic defocus. *Mol Vis* 2011;17(5): 1436-1448
- 24 Feldkaemper MP, Neacsu I, Schaeffel F, *et al.* Insulin acts as a powerful stimulator of axial myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(1): 13-23
- 25 Danias J, Stylianopoulou F. Expression of IGF-I and IGF-II genes in the adult rat eye. *Curr Eye Res* 1990;9(4): 379-386
- 26 Das A, Pansky B, Budd GC, *et al.* Demonstration of insulin-specific mRNA in cultured rat retinal glial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28(11):1800-1810
- 27 Waldbillig RJ, Arnold DR, Fletcher RT, *et al.* Insulin and IGF-1 binding in chick sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31(6): 1015-1022
- 28 Zhang Z, Su J, Zhang Y, *et al.* Effect of imposed myopic defocus on the gene expression profiles. ARVO Annual Meeting; 2008: Fort Lauderdale (FL)
- 29 Chaum E, Yang H. Transgenic expression of IGF-1 modifies the proliferative potential of human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(12): 3758-3764
- 30 Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(2):144-168
- 31 Zhu X, Wallman J. Opposite effects of glucagon and insulin on compensation for spectacle lenses in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(1):24-36
- 32 邓志宏,刘双珍,谭佳,等. 鸡形觉剥夺性近视眼后极部巩膜胰岛素样生长因子1/胰岛素样生长因子2 mRNA 表达的动态变化. 眼视光学杂志 2006;1(2):49-54
- 33 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;5(11):350-353
- 34 朱子诚,张金嵩,李秀娟,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;12(43):1125-1129