

胰岛素样生长因子-1 与眼病关系的研究进展

滕悦¹, 毕宏生², 蒋文君²

引用: 滕悦, 毕宏生, 蒋文君. 胰岛素样生长因子-1 与眼病关系的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(11): 1826-1832.

基金项目: 山东省重点研发计划项目 (No. 2021LCZX09)
作者单位: ¹(250014) 中国山东省济南市, 山东中医药大学;
²(250002) 中国山东省济南市, 山东中医药大学附属眼科医院
山东省眼病防治研究院 山东省中西医结合眼病防治重点实验室
作者简介: 滕悦, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼科学基础。
通讯作者: 毕宏生, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师,
山东省眼病防治研究院院长, 山东中医药大学附属眼科医院院长,
研究方向: 中西医结合临床眼科疾病、白内障与眼视光学研究。
hongshengbi@126.com; 蒋文君, 女, 博士, 研究员, 硕士研究生导师,
研究方向: 眼科学基础。jiayingzhi8410@126.com
收稿日期: 2025-04-25 修回日期: 2025-09-18

摘要
胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 是一种多功能细胞生长因子, 通过调控细胞增殖、分化和迁移等生物学行为参与机体多种生理病理过程。研究发现, IGF-1 在视网膜、巩膜等眼组织中的异常表达可通过调控视网膜自噬通量及毛细血管生成、眼眶软组织成脂分化和巩膜细胞外基质降解等生物学进程, 参与多种眼科疾病的发生、发展及预后。文章系统整合了 IGF-1 在糖尿病视网膜病变 (DR)、年龄相关性黄斑变性 (ARMD)、早产儿视网膜病变 (ROP)、Graves 眼病、近视、角膜损伤及葡萄膜黑色素瘤 (UM) 等眼病中的表达水平变化特征与作用机制, 并结合最新临床及动物实验证据, 评估 IGF-1 靶向治疗的美好前景与潜在风险, 以期对眼科疾病的预防和治疗提供新的思路 and 理论依据。
关键词: 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1); 磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K); 蛋白激酶 B (AKT); 视网膜疾病; Graves 眼病
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.11.18

Advances in the relationship between insulin-like growth factor-1 and eye diseases

Teng Yue¹, Bi Hongsheng², Jiang Wenjun²

Foundation item: Key Research and Development Plan Project of Shandong Province (No. 2021LCZX09)
¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Bi Hongsheng. Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases, Jinan 250002, Shandong Province, China. hongshengbi@126.com; Jiang Wenjun. Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases, Jinan 250002, Shandong Province, China. jiayingzhi8410@126.com
Received: 2025-04-25 Accepted: 2025-09-18

Abstract

• Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is a multifunctional growth factor which plays an important role in various physiological and pathological processes of the body by regulating biological behaviors such as cell proliferation, differentiation, and migration. Studies have found that abnormal expression of IGF-1 in the retina, sclera and other eye tissues can participate in the occurrence, development and prognosis of various ophthalmic diseases by regulating retinal autophagy flux and angiogenesis, adipogenic differentiation of orbital soft tissues and degradation of scleral extracellular matrix. This paper systematically integrates the expression level changes and mechanism of action of IGF-1 in ophthalmic diseases such as diabetic retinopathy (DR), age-related macular degeneration (ARMD), retinopathy of prematurity (ROP), Graves' ophthalmopathy, myopia, corneal injury and uveal melanoma (UM), and combines the latest clinical and animal experimental evidence to evaluate the bright prospects and potential risks of IGF-1 targeted therapy, in order to provide new ideas and theoretical basis for the prevention and treatment of ophthalmic diseases.
• **KEYWORDS:** insulin-like growth factor-1 (IGF-1); phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K); protein kinase B (AKT); retinal diseases; Graves' ophthalmopathy

Citation: Teng Y, Bi HS, Jiang WJ. Advances in the relationship between insulin-like growth factor-1 and eye diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(11): 1826-1832.

0 引言

胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 是一种多功能细胞生长因子, 具有调控细胞增殖、分化和迁移等生物学行为的功能。研究表明, 视网膜、眼眶内脂肪和巩膜等眼组织中 IGF-1 异常上调可促进眼组

组织中血管内皮细胞等细胞的增殖,诱导眼眶成纤维细胞的成脂分化、巩膜成纤维细胞外基质降解等,从而加重视网膜疾病、Graves 眼病、葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UM) 等眼病的病程;而视网膜中 IGF-1 异常下调可抑制自噬,诱导光感受器细胞的突触结构被破坏,进而加重萎缩性年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 的病程。此外,含有 IGF-1 的滴眼液对角膜损伤具有较好的修复治疗效果。本文就 IGF-1 与眼病之间的关系及其分子机制的研究进展进行综述,并探讨 IGF-1 作为眼病诊治的分子生物标志物及开发为候选靶向药物的前景。

1 IGF-1 的发现和功能

IGF-1 最早于 1957 年由 Daughaday 等发现,定位于染色体 12q23.2,是一种由 70 个氨基酸组成的单链多肽,通过 3 对二硫键稳定交联,其分子量约为 7.6 kD,由于其具有与胰岛素结构相似的特点并具有促进 DNA 复制和蛋白质合成等促生长功能,被定名为“胰岛素样生长因子-1”^[1-2]。IGF-1 主要在生长激素的刺激下由肝细胞产生,经血液循环运输到骨骼、脂肪等多种靶组织,还可由肌肉、甲状腺和眼等组织少量合成,其分泌具有年龄依赖性,在儿童期及青春期达到峰值,随后随衰老而逐渐降低^[3]。IGF-1 的受体包括 IGF-1R、胰岛素受体 (insulin receptor, INSR) 以及 IGF-1R 和 INSR 形成的杂交受体 (Hybrid-R),三者均在视网膜、角膜等眼组织中广泛表达^[3-4]。此外,IGF-1R 在视网膜中的表达远高于 Hybrid-R 和 INSR,且 Hybrid-R 和 INSR 分别与胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor-2, IGF-2) 和胰岛素的结合亲和力更强,故 IGF-1 主要与 IGF-1R 特异性结合而发挥促进细胞增殖、抑制凋亡等作用^[5]。正常生理活动中,IGF-1 可与 IGF-1R 相结合,上调细胞周期蛋白 D (cyclin D, CCND) 等因子以及下调促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 等因子的表达,从而促进成骨细胞、肌卫星细胞和前脂肪细胞等机体细胞的增殖、分化,抑制神经元细胞的凋亡,进而参与骨骼、肌肉和神经等器官系统的正常生长发育^[6-8]。由长期高糖饮食等不良生活习惯或角膜手术等因素引起视网膜、角膜等眼组织中 IGF-1 的水平异常上调,可诱导 IGF-1 与 IGF-1R 结合并促进受体磷酸化,随后上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ) 等因子的表达,诱导视网膜毛细血管内皮细胞增殖、眼眶成纤维细胞成脂分化等,加重视网膜疾病、Graves 眼病和 UM 等眼病的病程,或上调层黏连蛋白-5 (laminin 5, LN5) 等因子的表达,促进角膜损伤后修复。同时,由衰老等因素引起的机体 IGF-1 水平下调,可下调自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, ATG5) 等因子的表达,使自噬体在视网膜外丛状层中积累,导致光感受器细胞后突触结构被破坏,进而加剧 ARMD 的视力下降^[9-11]。

2 IGF-1 与视网膜疾病

视网膜疾病是一类以视网膜新生血管增生和视网膜神经退行性改变为特征的眼病,常引发患者眼底出血和裸眼视力严重下降,严重时致盲。研究发现,视网膜 IGF-1 异常高表达与糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 和新生血管性 ARMD 的眼底出血等症状加重有关,其异常下调则可能导致萎缩性 ARMD 的视力

下降以及早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 的视网膜无血管区增大。

2.1 IGF-1 与视网膜神经退行性病变 DR、视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 以及 ARMD 等视网膜疾病的病理学特点是视网膜各级神经元变性死亡、功能减弱或丧失和神经胶质细胞过度活化,是世界范围内致盲的首要原因^[9]。IGF-1 具有促细胞增殖、抑制细胞凋亡的作用^[5],且表达水平随机体衰老而不断下调^[3]。在 12 月龄 (老年) IGF-1 基因缺陷小鼠中发现,视网膜 IGF-1 基因敲除可促进视网膜组织中白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 (phosphorylated c-Jun N-terminal kinase, p-JNK) 等炎症因子表达,使视网膜长期处于炎症状态,并上调离子钙结合衔接分子 1 (ionized calcium binding adapter molecule 1, IBA-1),诱导小胶质细胞增殖并向促炎状态活化;同时通过下调 ATG5 等自噬相关因子、上调整合体 1 (sequestosome 1, SQSTM1) 等自噬底物,使自噬体在视网膜内核层和外丛状层中积累、自噬通量下降,自噬流由活化转向受阻,炎症因子的毒害作用以及自噬功能障碍可能共同导致了光感受器细胞与其突触后双极细胞和水平细胞之间的外丛状层 (outer plexiform layer, OPL) 细胞突触显著丧失^[10],使得视网膜电图 (ERG) 的 a 波和 b 波振幅均接近于零^[11],小鼠视力几乎完全丧失^[12]。而在强光照射诱导的大鼠萎缩性 ARMD 模型中,玻璃体腔注射 IGF-1 重组蛋白可上调视网膜中视网膜色素上皮 65 (retinal pigment epithelium 65, RPE65) 的表达,促进视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞存活,抑制 RPE 细胞的凋亡,恢复了 ERG 的 a、b 波振幅^[13]。由 Prom1-KO 诱导的 RP 小鼠模型中,光刺激后视网膜光感受器细胞和星形胶质细胞中 IGF-1 表达下降,而玻璃体注射 AAV-IGF-1 使 IGF-1 过表达后,磷酸化 S6 蛋白 (phosphorylated S6 protein, p-S6) 的水平恢复,光感受器细胞的凋亡被抑制,ERG 中 a 波和 b 波振幅显著提高,视网膜功能得到改善^[14]。在链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的 DR 大鼠模型中,腹腔注射左旋多巴与 IGF-1 联用相较于单用左旋多巴,视网膜神经节细胞数量增加,内丛状层和神经节细胞层厚度恢复^[15]。以上结果表明,IGF-1 具有神经保护功能,有望成为治疗视网膜神经退行性病变的新靶点药物。然而,IGF-1 上调具有促进细胞增殖的生物学特性,可能增加眼底新生血管生成的风险 (如 2.2 所述),如何精准平衡 IGF-1 的神经保护效应与促血管风险,以及如何实现其对特定细胞类型的靶向调控,可能为未来研究的重点。

2.2 IGF-1 调控视网膜新生血管的生成 IGF-1 表达水平的异常变化与视网膜血管的正常发育及异常生成均密切相关。临床研究发现,在增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 和新生血管性 ARMD 的玻璃体^[15]、血清^[16]和脉络膜新生血管^[17] (choroidal neovascularization, CNV) 等组织中 IGF-1 的水平均与眼底新生血管增生呈正相关。在 STZ 诱导的 DR 动物模型中,研究发现视网膜 IGF-1 上调,可与 IGF-1R 结合并激活磷酸肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号通路,促进缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α)、VEGF 等表达,驱动视网膜毛细血管内皮细胞异常增殖与迁移,进而加剧视网膜病理性新生血管生

成^[18-20](图 1)。同时, Rosenthal 等^[17]向新生血管性 ARMD 患者的 CNV 中分离出的 RPE 细胞外源性添加 IGF-1, 可通过增加细胞内 Ca^{2+} 浓度来上调 VEGF 的合成和分泌, 这可能会促进邻近脉络膜血管内皮细胞的增殖, 加剧 CNV 生成的风险。此外, 细胞实验发现, 外源性添加 IGF-1 可通过结合 IGF-1R, 诱导大鼠视网膜周细胞动作电位去极化, 激活电压门控 Ca^{2+} 通道, 使大量的 Ca^{2+} 内流入周细胞, 导致周细胞凋亡, 从而削弱其抑制内皮细胞增殖的作用, 这可进一步诱导视网膜新生血管增生^[18-20]。相反, ROP 患者因肝脏发育不全等原因导致 IGF-1 分泌不足, 血清 IGF-1 水平与视网膜无血管区面积呈负相关^[21-22]。其机制可能是: 早产儿出生后早期由于肝脏尚未发育完善以及低胰岛素等因素使机体血糖升高、IGF-1 分泌不足, 从而抑制视网膜血管的正常生长发育, 导致视网膜无血管区扩大, 并进一步诱发视网膜异常新生血管增生, 最终加剧 ROP 的病理进程及严重程度^[21-22]。在“腹腔注射 STZ+缺氧”诱导的 ROP 小鼠模型中, 研究发现经皮下注射 IGF-1 重组蛋白可有效减少视网膜无血管面积与病理性新生血管^[22]。这提示我们, 临床中应重视对早产儿血清 IGF-1 水平的监测; 对于出生后血清 IGF-1 持续低下的早产儿或 ROP 患者, 及早补充 IGF-1 可作为预防、治疗或改善 ROP 预后的新思路, 其有效性及安全性还需。然而, 一项纳入 121 例胎龄介于 23 周 0 天到 27 周 6 天的 ROP 高危早产儿的临床 II 期随机对照实验表明, 平均 23.8 d 连续静脉输注 rhIGF-1 及其结合蛋白 3, 并未降低 ROP 发生率及严重程度, 因此, IGF-1 预防及治疗 ROP 的有效性和安全性还需更多临床研究加以证实^[22-23]。

3 IGF-1 与 Graves 眼病

Graves 眼病是一种与甲状腺疾病密切相关的眼眶疾病, 与眼眶内脂肪增生、眼外肌肥大以及炎性水肿等病理改变密切相关, 可出现眼球突出、眼球运动障碍、复视和斜视等症状^[24]。临床研究发现, Graves 眼病患者眼眶脂肪组织和原代培养的眼眶成纤维细胞合成分泌的 IGF-1 表达水平显著高于对照组^[25]。体外实验发现, IGF-1 可通过与 TSHR/IGF-1R 受体复合物结合, 激活 PI3K/AKT 通路, 上调成脂转录因子 PPAR γ 表达, 诱导眼眶成纤维细胞分化为脂肪细胞, 并促进脂肪生成^[26-27]; 同时可上调透明质酸酶 2 (hyaluronidase-2, HAS2) 的表达, 进而促进高分子量透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 合成, 刺激眼外肌肌周成纤维细胞增殖^[28](图 2)。上述过程导致眶内脂肪堆积及 HA 过度沉积, 共同引发眼眶容积增加和眼外肌肥大, 最终表现为眼球突出及运动受限。此外, 外源性添加 IGF-1 重组蛋白可诱导 Graves 眼病患者的眼眶成纤维细胞上调信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、脂联素 (Adispin)、磷酸化布鲁顿酪氨酸激酶 (phosphorylated bruton's tyrosine kinase, p-BTK) 和细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 的表达^[29-32]。

研究表明, STAT3、Adispin、p-BTK 和 SOCS3 均具有促炎及促脂肪生成的作用^[29-32]。以上提示, IGF-1 可能通过上调 STAT3、Adispin、p-BTK 和 SOCS3 的表达而加重眼眶软组织体积增大, 具体机制仍需进一步探索。此外, 临床试验表明, 静脉注射人单克隆 IGF-1R 拮抗剂 Teprotumumab 对 TSHR/IGF-1R 受体复合物进行靶向治疗, 可使 83% 患者眼球突出减少 ≥ 2 mm、显著改善其复视和临床活动评分, 已于 2020 年被批准用于治疗成人 Graves 眼病^[30-33]。然而, 该拮抗剂存在致人疲劳、肌肉痉挛及听力下降等副作用^[34]。故局部抑制 IGF-1 表达有望成为该抑制剂的替代方案。

4 IGF-1 与角膜损伤

近年来, 手术创伤、药物使用和感染等因素导致的角膜上皮损伤越来越多, 常引起眼睛疼痛和溃疡等症状, 角膜损伤修复过程常包括角膜上皮细胞增殖、迁移, 角膜缘干细胞分化和细胞外基质重塑等过程^[3, 35]。临床研究表明, 含 IGF-1 衍生肽的滴眼液可显著加速神经营养性角膜病患者的角膜上皮缺损愈合速度, 增加角膜变薄区域厚度, 提高矫正视力^[36]。动物研究发现, 含 IGF-1 的滴眼液可有效加速准分子激光原位角膜磨镶术 (laser-assisted in situ keratomileusis, LASIK) 术后兔眼角膜上皮超微结构的早期修复和神经再生, 并显著减轻干眼症状^[37]。在用针头剥离中央角膜上皮层的角膜机械性损伤小鼠模型中发现^[38], 损伤后迅速过表达的 IGF-1 可上调角膜缘干细胞中 IGF-1R 的表达, 并诱导其分化为表达角蛋白 12 的角膜上皮细胞^[3, 35]。体外研究进一步发现, 外源性添加 IGF-1 可激活 PI3K/AKT 信号通路, 上调 LN5 和整合素 β 1 (integrin beta-1, ITGB1) 的表达, 诱导人角膜上皮细胞的增殖和迁移^[39]; 同时通过诱导 DNA 合成, 促进角膜成纤维细胞增殖并分泌 I 型胶原^[40]。Ko 等^[41]将人角膜成纤维细胞和角膜上皮细胞共培养于胶原蛋白膜的两侧发现, 角膜上皮细胞分泌的 IGF-1 可激活角膜成纤维细胞中的 IGF-1R, 上调锌指 E 盒结合同源盒 1 (zinc finger E-box-binding homeobox protein 1, ZEB1) 的表达。而 ZEB1 的上调已被证实可通过促进角膜上皮细胞迁移而加速角膜损伤修复^[42]。以上提示, IGF-1 可通过诱导角膜缘干细胞分化而补充角膜上皮细胞、促进角膜上皮细胞增殖并迁移到角膜损伤部位, 以及驱动角膜成纤维细胞增殖并分泌 I 型胶原而促进角膜基质重塑, 共同加快角膜修复。然而, 尽管含 IGF-1 重组蛋白的滴眼液在角膜修复中已展现明确疗效, 但其作为传统递送形式仍存在显著局限性: 作用时间短、药物损失率高以及需频繁重复给药等问题, 导致实际应用中药物效力难以持续稳定发挥^[43]。因此, 探索更高效的眼表药物递送新方法, 或可成为提升 IGF-1

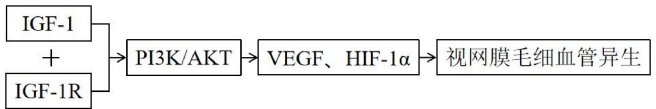


图 1 IGF-1 表达水平上调加重视网膜新生血管增生的机制示意图。

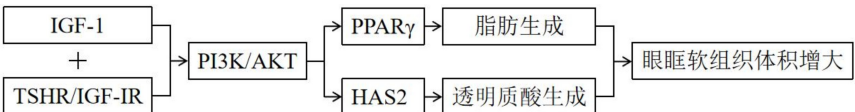


图 2 IGF-1 表达水平上调加重 Graves 眼病的机制示意图。

临床应用价值的关键突破方向^[43]。在小鼠角膜急性碱烧伤模型中,结膜下注射经 IGF-1 基因修饰的脂肪源性干细胞(adipose-derived stem cells,ADSCs),较单纯使用人 IGF-1重组蛋白滴眼液或结膜下注射未修饰 ADSCs,更能加速角膜伤口愈合,同时提高三叉神经节细胞的活性以及维持角膜缘干细胞的干性^[43]。这提示我们,联合干细胞治疗与 mRNA 技术或可为角膜修复新策略。

5 IGF-1 与 UM

UM 是严重危害视功能及生命的、成人最常见的眼内恶性肿瘤^[44]。近年来研究发现,IGF-1 与 UM 的生长和转移密切相关。美国^[45]及以色列^[46]的临床研究发现,UM 眼外转移组和非眼外转移组的血清 IGF-1 水平显著低于健康对照组,眼外转移组的血清 IGF-1 水平从诊断转移前 12 mo 到诊断前 6 mo 平均增加 45%、随后到转移确诊日平均水平下降 5%,UM 巩膜浸润组血清、玻璃体 IGF-1 水平分别显著高于、低于巩膜未浸润组,提示血清和玻璃体 IGF-1 表达水平的变化可作为监测 UM 转移的指标之一。临床及动物实验发现,原发性 UM 标本中 IGF-1R 的表达比例与患者生存率成反比^[47],转移性 UM 标本中 IGF-1R 的表达水平显著高于癌旁正常组织^[48-49]。分别向 UM 细胞及非癌细胞培养基中添加 IGF-1 后发现,UM 细胞的磷酸化 IGF-1R(p-IGF-1R)的表达水平显著上调,可通过激活 PI3K/AKT 信号通路,上调磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphorylated mammalian target of rapamycin,p-mTOR)和磷酸化 FOXO3a(phosphorylated forkhead box protein O3a,p-FOXO3a)的表达水平,促使凋亡蛋白 Bim、p27 的表达下调,细胞周期蛋白 D1 的表达上调,S-G2/M 期细胞增加,诱导 UM 细胞的增殖、迁移和侵袭^[44,48,50-51](图 3);或通过上调 ADP 核糖基化因子 6(ADP ribosylation factor 6,ARF6)的表达,随后 Arf 糖激化因子 GTP 酶活化蛋白(arf glycoactivator GTPase activating protein,ASAP1)作为效应物,上调 T 细胞核内因子 1(nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1,NFATC1)的表达,从而诱导 UM 细胞迁移^[52]。此外,动物及细胞实验证实,应用 IRS-1/2(IGF-1R 的底物)的小分子抑制剂 NT157,可显著抑制体外 UM 细胞的生长、存活和迁移,并抑制体内 UM 肿瘤的生长^[44]。提示靶向 IGF-1 或其下游因子可作为治疗 UM 的思考新方向。

6 IGF-1 与白内障

白内障作为全球首位致盲性眼病,与年龄增长、氧化应激以及晶状体摘除术后晶状体上皮细胞增殖等因素密切相关,根据病因可分为年龄相关性白内障和后发性白内障等^[53]。临床研究发现,核性年龄相关性白内障患者晶状体前囊膜中 IGF-1mRNA 表达水平及晶状体上皮细胞凋亡数量均显著高于非白内障者^[54]。一项纳入 1 401 名、平均年龄为 69.5 岁左右的汉族人群遗传学研究发现,年

龄相关性白内障患者 IGF-1 rs6218 中 G 等位基因频率显著高于对照组^[54]。在皮下注射亚硒酸钠构建年龄相关性白内障小鼠模型的晶状体上皮以及经亚硒酸钠处理的小鼠晶状体上皮细胞中均发现,IGF-1 表达水平显著高于对照组^[55-56]。近期体内及体外实验发现,皮下注射 sh-IGF-1使年龄相关性白内障小鼠模型的晶状体上皮细胞低表达 IGF-1 后,可通过靶向核转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2,Nrf2)/核因子-κB(nuclear factor kappa B,NF-κB)信号通路,显著下调葡萄糖调节蛋白(glucose regulated protein,GRP)、白细胞介素-6(interleukin 6,IL-6)和活性氧(reactive oxygen species,ROS)等因子水平,抑制内质网应激、炎症反应和氧化应激,晶状体上皮细胞存活率增加且晶状体纤维细胞的空泡化减轻,使晶状体混浊度显著低于对照组^[56]。这提示我们抑制晶状体 IGF-1 表达可能是治疗年龄相关性白内障的一种潜在策略。

7 IGF-1 与近视

近视已成为一项全球性的重大公共卫生挑战,其患病率持续攀升、社会影响日益加剧^[57]。临床研究发现,近视儿童血清 IGF-1 浓度显著高于正常儿童,且浓度与眼轴长度呈正相关,提示 IGF-1 可能促进近视眼轴增长^[58]。遗传学研究发现,IGF-1 基因多态性(如 rs5742714、rs2162679 等)与不同种族人群(中国东北、上海及埃及)的近视易感性显著关联,提示遗传背景差异可能影响近视表型^[59]。动物研究发现,形觉剥夺型近视豚鼠巩膜 IGF-1 基因启动子甲基化水平显著降低导致 IGF-1 转录水平提高,IGF-1 与基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2,MMP-2)的表达随剥夺时间递增,且呈正相关^[60-63]。细胞研究发现,外源性添加 IGF-1 可激活 PI3K/AKT/STAT3 信号通路,促进人巩膜成纤维细胞和 RPE 细胞的增殖及迁移,并上调 MMP-2、转化生长因子-β2(transforming growth factor-β2,TGF-β2)和 HIF-1α 的表达,三者均可直接或通过“视网膜-脉络膜-巩膜”级联反应而促进巩膜重塑,共同加剧近视进展^[53,60-61,64-66](图 4)。这提示我们,抑制 IGF-1 的表达可作为延缓近视发展的未来研究方向。

8 小结与展望

本文系统梳理并剖析了既往研究中 IGF-1 在不同眼病、不同病程阶段的特征变化及致病/治疗机制,并对其在眼病治疗中的应用潜力进行了探讨(表 1)。综上所述,IGF-1 作为一种促进增殖、抑制凋亡的多功能细胞因子,其异常上调可通过促进视网膜毛细血管内皮细胞、UM 细胞、角膜上皮细胞等细胞增殖以及眼眶成纤维细胞等细胞分化,加重多种眼病的病程或促进角膜损伤修复,而异常下调则可通过抑制自噬以及内质网应激等加剧萎缩性 ARMD 和白内障等眼病的病程。目前研究已证实,靶向

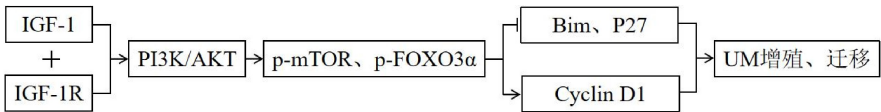


图 3 IGF-1 表达水平上调诱导 UM 生长和转移的机制示意图。



图 4 IGF-1 表达水平上调诱导近视的机制示意图。

表 1 IGF-1 在多种眼病中的表达变化及临床意义

眼病类型	IGF-1 表达变化	临床症状	临床意义
增殖性糖尿病视网膜病变	上调	眼底出血	玻璃体 IGF-1 水平上调与视网膜新生血管严重程度正相关,可作为增殖性糖尿病视网膜病变进展的预测指标
萎缩性年龄相关性黄斑变性	下调	视网膜电图 a、b 波振幅下降	早期玻璃体腔注射 IGF-1 可恢复部分视网膜功能,但需警惕脉络膜新生血管风险
新生血管性年龄相关性黄斑变性	上调	眼底出血	与同龄人比,血清 IGF-1 表达上调可作为年龄相关性黄斑变性由萎缩性发展为新生血管性的预测指标
早产儿视网膜病变	下调	抑制视网膜正常血管发育,使得视网膜无血管区扩大	监测早产儿血清 IGF-1 水平可作为早产儿视网膜病变的早期筛查指标,低水平提示需及时干预
Graves 眼病	上调	眼球突出、眼球运动障碍,使得毁容、复视、斜视	IGF-1R 拮抗剂存在眼干、脱发和肌肉痉挛等副作用,局部抑制 IGF-1 表达有望成为该抑制剂的替代方案
近视	上调	屈光度下降、眼轴长度增长	青春期阶段 IGF-1 的高峰水平可能是近视快速发展的原因之一
角膜损伤	上调	促进角膜损伤愈合	含 IGF-1 滴眼液可加快角膜伤口愈合
白内障	上调	加深晶状体混浊程度	晶状体局部抑制 IGF-1 表达可能是治疗白内障的潜在治疗手段之一
葡萄膜黑色素瘤	上调	诱导肿瘤生长和转移	血清 IGF-1 水平动态监测可作为葡萄膜黑色素瘤转移的辅助检测指标之一

IGF-1/IGF-1R 通路的单克隆抗体(如 Teprotumumab)在 Graves 眼病治疗中取得突破性进展,且基因治疗和干细胞联合策略在角膜修复领域展现出独特优势。在视网膜疾病中,IGF-1 重组蛋白的局部应用显示出神经保护潜力,但 IGF-1 在人类眼病中的具体作用机制、疾病不同进展阶段的动态变化规律,以及靶向调控该因子及下游通路在真实临床场景中的治疗效价仍有待进一步的探索,且需警惕其促血管风险,未来可探索与抗 VEGF 药物联合使用的协同方案。综合来看,IGF-1 作为一个极具潜力的治疗靶点,有望为眼科疾病的攻克带来新的曙光,本文为后续眼科药物研发及治疗策略创新提供了理论依据。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:滕悦、蒋文君论文选题与修改,初稿撰写,文献检索,数据分析;蒋文君、毕宏生选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Ge LJ, Liu SY, Rubin L, et al. Research progress on neuroprotection of insulin-like growth factor-1 towards glutamate-induced neurotoxicity. Cells, 2022,11(4):666.

[2] Froesch ER, Bürgi H, Ramseier EB, et al. Antibody-suppressible and nonsuppressible insulin-like activities in human serum and their physiologic significance. an insulin assay with adipose tissue of increased precision and specificity. J Clin Invest, 1963,42(11):1816-1834.

[3] Stuard WL, Titone R, Robertson DM. The IGF/insulin-IGFBP axis in corneal development, wound healing, and disease. Front Endocrinol, 2020,11:24.

[4] Burren CP, Berka JL, Edmondson SR, et al. Localization of mRNAs for insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-I receptor, and IGF binding proteins in rat eye. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996, 37(7):1459-1468.

[5] Lofqvist C, Willett KL, Aspegren O, et al. Quantification and localization of the IGF/insulin system expression in retinal blood vessels and neurons during oxygen-induced retinopathy in mice. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009,50(4):1831-1837.

[6] Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. Cells, 2020, 9(9):1970.

[7] Ahmad SS, Ahmad K, Lee EJ, et al. Implications of insulin-like growth factor-1 in skeletal muscle and various diseases. Cells, 2020, 9(8):1773.

[8] Galal MA, Alouch SS, Alsultan BS, et al. Insulin receptor isoforms and insulin growth factor-like receptors: implications in cell signaling, carcinogenesis, and chemoresistance. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 15006.

[9] 赵雅, 马严, 姚牧笛, 等. 表观遗传修饰对视网膜神经退行性疾病的调控作用研究进展. 眼科新进展, 2022,42(7):551-556.

[10] Arroba AI, Campos-Caro A, Aguilar-Diosdado M, et al. IGF-1, inflammation and retinal degeneration: a close network. Front Aging Neurosci, 2018,10:203.

[11] Rodríguez-de la Rosa L, Fernández-Sánchez L, Germain F, et al. Age-related functional and structural retinal modifications in the Igf1-/-null mouse. Neurobiol Dis, 2012,46(2):476-485.

[12] Arroba AI, Rodríguez-de la Rosa L, Murillo-Cuesta S, et al. Autophagy resolves early retinal inflammation inIgf1-deficient mice. Dis Models Mech, 2016,9(9):965-974.

[13] Zheng WH, Meng Q, Wang HT, et al. IGF-1-mediated survival from induced death of human primary cultured retinal pigment epithelial cells is mediated by an Akt-dependent signaling pathway. Mol Neurobiol, 2018,55(3):1915-1927.

[14] Shigesada N, Shikada N, Shirai M, et al. Combination of blockade of endothelin signalling and compensation of IGF1 expression protects the retina from degeneration. Cell Mol Life Sci, 2024,81(1):51.

- [15] Upreti S, Sen S, Nag TC, et al. Insulin like growth factor-1 works synergistically with dopamine to attenuate diabetic retinopathy by downregulating vascular endothelial growth factor. *Biomed Pharmacother*, 2022,149:112868.
- [16] Castellino N, Longo A, Avitabile T, et al. Circulating insulin-like growth factor-1: a new clue in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Aging*, 2018,10(12):4241-4247.
- [17] Rosenthal R, Wohlleben H, Malek G, et al. Insulin-like growth factor - 1 contributes to neovascularization in age - related macular degeneration. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323 (4): 1203-1208.
- [18] Lorenc VE, Jaldín-Fincati JR, Luna JD, et al. IGF-1 regulates the extracellular level of active MMP-2 and promotes Müller glial cell motility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(11):6948.
- [19] Lorenc VE, Subirada Caldarone PV, Paz MC, et al. IGF-1R regulates the extracellular level of active MMP - 2, pathological neovascularization, and functionality in retinas of OIR mouse model. *Mol Neurobiol*, 2018,55(2):1123-1135.
- [20] Ozer F, Tokuc EO, Albayrak MGB, et al. Comparison of before versus after intravitreal bevacizumab injection, growth factor levels and fibrotic markers in vitreous samples from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022,260(6):1899-1906.
- [21] Sedaghat A, Abdolalizadeh P, Parvaresh MM, et al. The short-term effects of intravitreal injection of bevacizumab on the plasma levels of vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor-1, and growth parameters in infants with retinopathy of prematurity. *J Curr Ophthalmol*, 2020,32(2):159-163.
- [22] Cakir B, Hellström W, Tomita Y, et al. IGF1, serum glucose, and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *JCI Insight*, 2020,5(19):e140363.
- [23] 谢彦茜, 郑穗联, 杨辉. 早产儿视网膜病变治疗药物研究进展. *浙江大学学报(医学版)*, 2025,54(3):411-421.
- [24] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组, 中华医学会内分泌学分会甲状腺学组. 中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022年). *中华眼科杂志*, 2022,58(9):646-668.
- [25] Kim SE, Kim J, Lee JY, et al. Octreotide inhibits secretion of IGF-1 from orbital fibroblasts in patients with thyroid - associated ophthalmopathy *via* inhibition of the NF- κ B pathway. *PLoS One*, 2021, 16(4):e0249988.
- [26] Cui XJ, Wang FT, Liu C. A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy. *Front Immunol*, 2023,14:1062045.
- [27] Umetsu A, Sato T, Watanabe M, et al. Unexpected crosslinking effects of a human thyroid stimulating monoclonal autoantibody, M22, with IGF1 on adipogenesis in 3T3L-1 cells. *Int J Mol Sci*, 2023,24(2):1110.
- [28] Ma RQ, Li Q, Wang ZF, et al. Modulation of hyaluronan polymer size regulates proliferation of perimysial fibroblasts in thyroid eye disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,496(4):1376-1381.
- [29] Park HY, Chae MK, Ko J, et al. Therapeutic effect of ibrutinib, a selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy. *PLoS One*, 2022,17(12):e0279060.
- [30] Ko J, Kim JY, Kim BR, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 as a potential therapeutic target for Graves' orbitopathy. *Mol Cell Endocrinol*, 2021,534:111363.
- [31] Byeon HJ, Chae MK, Ko J, et al. The role of adipsin, complement factor D, in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(11):13.
- [32] Kim W, Seo MK, Kim YJ, et al. Role of the suppressor of cytokine signaling-3 in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol*, 2025,16:1527275.
- [33] Zong Y, Qiu S, Yang MM, et al. Teprotumumab for thyroid eye disease: mechanism, clinical efficacy, and current challenges. *Antibodies*, 2025,14(3):55.
- [34] Stan MN, Krieger CC. The adverse effects profile of teprotumumab. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023,108(9):e654-e662.
- [35] Gong JJ, Ding G, Hao ZK, et al. Elucidating the mechanism of corneal epithelial cell repair: unraveling the impact of growth factors. *Front Med*, 2024,11:1384500.
- [36] Kondo S, Okano Y, Iraha S, et al. Substance P- and insulin-like growth factor 1-derived tetrapeptides for neurotrophic keratopathy related to leprosy: a clinical trial. *Ophthalmol Sci*, 2025,5(2):100634.
- [37] Wang CY, Peng YL, Pan SL, et al. Effect of insulin-like growth factor-1 on corneal surface ultrastructure and nerve regeneration of rabbit eyes after laser *in situ* keratomileusis. *Neurosci Lett*, 2014,558:169-174.
- [38] Trosan P, Svobodova E, Chudickova M, et al. The key role of insulin-like growth factor I in limbal stem cell differentiation and the corneal wound - healing process. *Stem Cells Dev*, 2012, 21 (18): 3341-3350.
- [39] Lee HK, Lee JH, Kim M, et al. Insulin-like growth factor-1 induces migration and expression of laminin-5 in cultured human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006,47(3):873-882.
- [40] Izumi K, Kurosaka D, Iwata T, et al. Involvement of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein - 3 in corneal fibroblasts during corneal wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006,47(2):591-598.
- [41] Ko JA, Yanai R, Nishida T. IGF-1 released by corneal epithelial cells induces up-regulation of N-cadherin in corneal fibroblasts. *J Cell Physiol*, 2009,221(1):254-261.
- [42] Zhang YN, Do KK, Wang FH, et al. Zeb1 facilitates corneal epithelial wound healing by maintaining corneal epithelial cell viability and mobility. *Commun Biol*, 2023,6:434.
- [43] Yu F, Gong DN, Yan D, et al. Enhanced adipose-derived stem cells with IGF-1 - modified mRNA promote wound healing following corneal injury. *Mol Ther*, 2023,31(8):2454-2471.
- [44] Chattopadhyay C, Bhattacharya R, Roszik J, et al. Targeting IRS-1/2 in uveal melanoma inhibits *in vitro* cell growth, survival and migration, and *in vivo* tumor growth. *Cancers*, 2022,14(24):6247.
- [45] Topcu - Yilmaz P, Kiratli H, Saglam A, et al. Correlation of clinicopathological parameters with HGF, c-Met, EGFR, and IGF-1R expression in uveal melanoma. *Melanoma Res*, 2010,20(2):126-132.
- [46] Frenkel S, Zloto O, Pe'er J, et al. Insulin-like growth factor-1 as a predictive biomarker for metastatic uveal melanoma in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(1):490-493.
- [47] Economou MA, All-Ericsson C, Bykov V, et al. Receptors for the liver synthesized growth factors IGF-1 and HGF/SF in uveal melanoma: intercorrelation and prognostic implications. *Acta Ophthalmol*, 2008, 86 (thesis4):20-25.
- [48] Ramos R, Cabré E, Vinyals A, et al. Orthotopic murine xenograft model of uveal melanoma with spontaneous liver metastasis. *Melanoma Res*, 2023,33(1):1-11.
- [49] Yoshida M, Selvan S, McCue PA, et al. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in metastatic uveal melanoma and implications for potential autocrine and paracrine tumor cell growth. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014,27(2):297-308.
- [50] Yan FX, Liao RF, Farhan M, et al. Elucidating the role of the FoxO3a transcription factor in the IGF-1-induced migration and invasion of uveal melanoma cancer cells. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84:

1538-1550.

[51] Xie XS, Xie SS, Xie CY, et al. Pristimerin attenuates cell proliferation of uveal melanoma cells by inhibiting insulin-like growth factor-1 receptor and its downstream pathways. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11):7545-7553.

[52] Yoo JH, Richards J, Shin D, et al. Activation of NFAT by HGF and IGF-1 via ARF6 and its effector ASAP1 promotes uveal melanoma metastasis. *Oncogene*, 2023,42(35):2629-2640.

[53] 石永伟, 毕宏生, 蒋文君. 转化生长因子-β2 与眼病关系的研究进展. *眼科新进展*, 2023,43(5):407-411.

[54] Zou X, Zhang J, Wang Y, et al. IGF-1 rs6218 polymorphisms modulate the susceptibility to age-related cataract. *Peer J*, 2024, 12:e17220.

[55] Ruberte J, Ayuso E, Navarro M, et al. Increased ocular levels of IGF-1 in transgenic mice lead to diabetes-like eye disease. *J Clin Invest*, 2004,113(8):1149-1157.

[56] Peng RP, Lin HM, Zhu HC, et al. Involvement of IGF1 in endoplasmic reticulum stress contributes to cataract formation through regulating Nrf2/NF-κB signaling. *Funct Integr Genom*, 2023,23(3):220.

[57] Hu YY, Yu MK, Han XT, et al. Behavioral intervention with eye-use monitoring to delay myopia onset and progression in children. *Ophthalmology*, 2025,132(6):701-712.

[58] 牛宗镇, 朱煌. 信号通路在近视发病机制研究中的进展. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013,7(12):5517-5519.

[59] Cheng TY, Wang JJ, Xiong SY, et al. Association of IGF1 single-nucleotide polymorphisms with myopia in Chinese children. *Peer J*, 2020,8:e8436.

[60] 朱子诚, 张金嵩, 柯根杰. AG490 阻断 Stat3 信号蛋白活性对巩膜成纤维细胞 MMP-2 和 Integrinβ1 表达的影响. *中华眼科杂志*, 2011,47(4):331-335.

[61] Liu YX, Sun Y. MMP-2 participates in the sclera of guinea pig with form-deprivation myopia via IGF-1/STAT3 pathway. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2018,22(9):2541-2548.

[62] Ding X, Fu D, Ge SC, et al. DNA methylation and mRNA expression of IGF-1 and MMP-2 after form-deprivation myopia in guinea pigs. *Ophthalmic Physiologic Optic*, 2020,40(4):491-501.

[63] 杨朝晖, 刘金鹏, 郭大东, 等. DNA 甲基化修饰在眼科疾病发病进程中的作用研究进展. *国际眼科杂志*, 2023, 23(11):1811-1815.

[64] 贾仕玉, 刘勤, 张娜娜, 等. 近视发生发展过程中视网膜色素上皮细胞内分子作用机制的研究进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(1):79-83.

[65] 晁荣荣, 丁芝祥, 范晶, 等. IGF-1 对 HSF 细胞分泌近视相关因子的影响及机制探索. *国际眼科杂志*, 2025,25(2):198-205.

[66] 晁荣荣, 郑柳, 范晶, 等. 胰岛素样生长因子 1 对人 RPE 细胞分泌 TGF-β2、MMP-2 的影响及机制研究. *眼科新进展*, 2024, 44(7):512-517.