

IGF-1 与脉络膜新生血管性疾病

赵芳芳^{1,2}, 谢伯林¹

作者单位:¹(650032)中国云南省昆明市,解放军昆明总医院眼科中心;²(650031)中国云南省昆明市,昆明医学院研究生院
作者简介:赵芳芳,在读硕士研究生,研究方向:眼底病、眼外伤。
通讯作者:谢伯林,教授,主任医师,主任,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、眼外伤。bolin-xie@tom.com
收稿日期:2011-09-19 修回日期:2011-12-16

Current study on effects of insulin-like growth factor-1 in choroidal neovascularization

Fang-Fang Zhao^{1,2}, Bo-Lin Xie¹

¹Eye Center, Kunming General Hospital of Chinese PLA, Kunming 650032, Yunnan Province, China;²Post Graduate School, Kunming Medical College, Kunming 650031, Yunnan Province, China

Correspondence to: Bo-Lin Xie. Eye Center, Kunming General Hospital of Chinese PLA, Kunming 650032, Yunnan Province, China. bolin-xie@tom.com

Received:2011-09-19 Accepted:2011-12-16

Abstract

• The occurrence and development of choroidal neovascularization (CNV) are related to various growth factors. Recently, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) which plays an important role in embryonic development, repair in trauma and tumor growth is reported to be an angiogenesis factor in ocular and takes part in the formation of CNV. Current study on effects of IGF-1 in CNV is analyzed in this paper.

• **KEYWORDS:** insulin-like growth factor-1; choroidal neovascularization; vascular endothelial growth factor; age-related macular degeneration

Zhao FF, Xie BL. Current study on effects of insulin-like growth factor-1 in choroidal neovascularization. *Guji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(2):274-276

摘要

在脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的发生发展过程中,许多生长因子发挥了一定的作用。近来发现胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)不仅参与胚胎发育、创伤修复和肿瘤生长等过程的调节,而且还是一种眼内促生长的促血管生成因子,参与了CNV的形成。现对IGF-1与CNV形成关系的研究进展作一综述。

关键词:胰岛素样生长因子-1;脉络膜新生血管;血管内皮生长因子;年龄相关性黄斑变性

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.02.24

赵芳芳,谢伯林. IGF-1 与脉络膜新生血管性疾病. 国际眼科杂志 2012;12(2):274-276

0 引言

胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)在正常生理活动中起着极为重要的作用,与胚胎分化、个体发育密切相关,参与糖、脂肪和蛋白质代谢,在细胞的增殖、生长、分化和代谢中发挥重要作用。其以自分泌或旁分泌的方式作用于局部组织细胞,发挥生物学作用。IGF-1的允许作用使血管内皮生长因子(VEGF)能最大程度地诱导视网膜新生血管的生长,IGF-1不足时,尽管有VEGF的存在也不能促进血管生长。

1 胰岛素样生长因子-1 概述

1.1 胰岛素样生长因子-1 的分子结构和来源 1957年, Salmon等在研究生长激素作用的过程中,首次发现IGF,曾命名为硫化因子,随着研究的深入,发现其与胰岛素氨基酸序列有同源性,命名为IGF。IGF家族有3种肽类激素,即胰岛素、IGF-1和IGF-2。IGF-1与胰岛素原60%同源,是由70个氨基酸组成的碱性多肽,其结构与胰岛素相似,分子量约为7500kD^[1,2]。1978年, Rinderknecht等证实了IGF-1的化学结构由3个二硫键链接,分为A、B、C和D共4个结构域^[3]。人类IGF-1基因位于12号染色体,含有6个外显子,外显子1和2包含5'端非翻译区(UTR)和IGF-1信号肽氨基端编码序列,外显子3的5'端序列编码IGF-1信号肽羧基端部分,外显子3剩余部分和大部分外显子4编码成熟的IGF-1肽链段^[4]。人体循环中的IGF-1主要由肝脏分泌,局部的组织和器官也可以分泌合成,受生长激素的调节,也可以反馈性地调节垂体生长激素的合成。血液循环系统提供非优势滤泡中的IGF-1,而颗粒细胞通过自分泌或旁分泌产生优势滤泡中的IGF-1,颗粒细胞以自分泌形式对颗粒细胞本身发生作用或以旁分泌形式作用于间质细胞^[3]。在正常眼内IGF-1, IGF-1 mRNA和蛋白分布于全视网膜神经感觉层、视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)以及某些脉络膜血管和视网膜的毛细血管内皮细胞。这种蛋白和受体的共区域化说明正常视网膜也有自分泌IGF-1的功能^[5]。

1.2 胰岛素样生长因子-1 的生物学特性 IGF-1可以介导生长激素的促生长作用,并可与体内大多数细胞的表面受体结合,是活性的躯体生长因子。通过至少6种IGF连接蛋白(IGFBPs)和IGFBPs蛋白酶调节,实现对组织的生物活性作用,循环中的IGF-1极少为游离状态,绝大多数与IGFBPs连接。IGF-1是启动眼内血管生成的一种蛋白多肽,是一种眼内促生长的促血管生成因子。在体外实验中,IGF-1刺激RPE和视网膜毛细血管内皮细胞的移行和增生;视网膜微血管细胞上有IGF-1受体存在,而且当视网膜微血管细胞受IGF-1刺激时,细胞内DNA的合成增加5倍。在体内实验研究中,当重组人IGF-1植入兔角膜

时,100%可发生角膜新生血管。同一研究中,在兔玻璃体腔内注入600 μ g重组IGF-1,注入7d内视盘周围所有血管出现弯曲、充血和出血^[6]。在酸诱导的新生鼠视网膜病模型研究中,发现视网膜前新生血管形成与视网膜IGF-1 mRNA减少有关,且早于新生血管生成,视网膜VEGF mRNA升高与最大面积新生血管形成在同一时间点,该改变与高氧诱导的视网膜病相类似^[7]。这些研究都证实了IGF-1作为促血管生成因子在视网膜新生血管化中起着重要的作用。另外,在IGF-1缺失的转基因小鼠,即使有VEGF存在,眼局部和血液循环中持续的低水平IGF-1将阻止正常视网膜血管的生长,提示IGF-1在血管发生、发展中的重要作用。在同一研究中还测量了31例早产儿血清中IGF-1的水平,并进行了详细的视网膜检查,发现增生性早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)的发生与视网膜缺乏促血管生成因子相关,并且与血清中持续的IGF-1低水平有关。研究结果表明,出生后如果局部和全身的IGF-1水平足够,则视网膜的血管即可正常生长,而避免发生ROP。IGF-1对视网膜血管的正常发育是关键^[6]。IGF-1的允许作用使VEGF能最大程度地诱导视网膜新生血管的生长,IGF-1不足时,尽管有VEGF的存在也不能促进血管生长,在ROP病例中VEGF和IGF-1之间变化关系与无ROP的早产儿是不同的,有其特殊的变化规律^[8,9]。有研究表明ROP早期,低水平的IGF-1持续时间越长,新生血管生成越少,致使视网膜缺氧程度越严重,诱导的VEGF等血管增殖因子水平越高,随后当IGF-1缓慢上升到准许新生血管形成的水平,所引起的病情越严重。Hellstrom等^[10]和Smith等^[11]发现患严重ROP的早产儿血清中IGF-1的水平明显低于其它未患ROP的早产儿。在临床ROP患者和ROP动物模型研究中表明:在血管内皮细胞增殖中,IGF-1的存在是VEGF产生最大活性的条件,早产儿出生后IGF-1缺少,而且不能产生足够的IGF-1,影响视网膜血管的发育,使视网膜缺氧,而后IGF-1含量的升高达到临界值导致增殖的视网膜病变^[10];IGF-1水平的升高可能导致VEGF活性增加^[12]。有研究表明,全身IGF-1水平的降低可以阻止视网膜新生血管形成^[13]。而全身IGF-1水平升高,可诱导血-视网膜屏障通透性增高,进一步导致眼球内IGF-1水平的增高^[14]。有报告证明,通过用药抑制全身IGF-1水平可以降低眼球内IGF-1水平^[15]。在眼内IGF-1水平的升高是导致血-视网膜屏障破坏的主要因素,有报告证实,玻璃体内注射IGF-1,2可能诱导血管扩张、微血管瘤形成以及新生血管的形成^[16]。

2 脉络膜新生血管性疾病

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)以往多被称为视网膜下新生血管(subretinal neovascularization, SRN),是眼内新生血管的重要表现形式之一,变性、遗传、炎症和感染、肿瘤、外伤等多种原因均可导致CNV的发生。但CNV不是一个单独的疾病,而是许多视网膜脉络膜疾病共有的一种体征,是多种眼底病变损伤视力的最主要原因。与其相关的疾病至少有40余种,是眼科临床常见的一大类致盲性疾病,如年龄相关性黄斑变性(age related macular degeneration, AMD)、眼组织胞浆菌病综合征(ocular histoplasmosis syndrome, OHS)、病理性近视(pathological myopia)黄斑变性、特发性CNV以及外伤等。其中,AMD是发达国家老年人视力丧失的首要原因。

CNV较多见于黄斑区,其原因可能为黄斑区视网膜具有高代谢、高需氧等特性,且血管分布又不同于其它部位^[6]。

CNV的发生机制并不明确,通常认为CNV生成与RPE-Bruch膜-脉络膜毛细血管复合体完整性的改变有关。视网膜外层的缺氧状态也可能参与了CNV的生成过程。来自脉络膜毛细血管的新生血管增生并穿过Bruch膜向内生长,进入Bruch膜与RPE层之间或者色素上皮与视网膜神经感觉层之间。

CNV可严重地影响视功能,因为新生血管的内皮细胞之间没有紧密的连接,所以缺乏屏障功能,血管中的液体可以渗漏到RPE细胞之间、视网膜下或视网膜内,使得视网膜内可见脂性或蛋白性渗出物的积聚。新生血管容易破裂、出血,血液可积聚在RPE层下或视网膜下腔,偶尔还可以进入视网膜内或玻璃体内。视网膜下液体或血液积聚导致视网膜表面不平整,是视物变形的原因。血管渗漏、出血可引起浆液性或出血性色素上皮脱离(pigment epithelial detachment, PED),出血可刺激RPE细胞的增生。位于RPE下或视网膜下腔的血液发生纤维化,最终形成纤维血管性瘢痕及盘状变性。盘状瘢痕形成后,仍然可能有新的出血,使得出血和纤维化反复交替。如果瘢痕形成,将导致CNV表面的光感受器细胞死亡和永久性视力丧失。

3 胰岛素样生长因子-1与脉络膜新生血管性疾病

IGF-1是关键的非氧调节因子,其参与新生血管形成的可能机制有:(1)IGF-1增加VEGF基因的表达,调节依赖VEGF的视网膜新生血管形成,并且在动物缺血性视网膜病中作为间接血管生成刺激因子起作用,机制可能为最低限水平IGF-1是VEGF活性所必需的,激活活性丝裂原蛋白激酶(MAPK)和Akt(血管内皮细胞存活的关键激酶)通路,促使视网膜血管内皮细胞增殖并存活;低IGF-1则阻止VEGF诱导MAPK和Akt活性的发生^[17]。Hellstrom等^[10]认为IGF-1和VEGF通过影响蛋白激酶B的活性对血管内皮细胞的存活和增殖产生互补作用,缺乏IGF-1时,依赖VEGF的内皮细胞成活和增殖受到抑制,即使在有VEGF存在的情况下也不能诱发新生血管的形成。IGF-1R通过控制VEGF活化的MAPK也表现出调节VEGF的作用,在IGF-1R和VEGFR间建立起级联关系。(2)IGF-1可以抑制视网膜内皮细胞的凋亡,促进细胞增生、分化。有实验表明:如果内皮细胞上IGF-1受体被敲出,则蛋白激酶B(PKB/Akt)将减少,PI3K/Akt途径的信号减弱可增加内皮细胞的凋亡,从而使形成的新生血管减少^[18]。(3)IGF-1与周细胞的IGF-1R相结合影响周细胞的功能。可激活周细胞的钙通透性非选择性阳离子通道(NSC)而使钙离子大量内流,细胞内钙离子积聚,从而导致周细胞的死亡,内皮细胞增生减少,新生血管形成增多。

在AMD等伴有CNV形成的患者的眼内发现IGF-1R蛋白表达于RPE层、转化的RPE细胞和新生血管上。IGF和IGF-1R mRNA则存在于血管内皮细胞、一些转化的RPE细胞和成纤维细胞样细胞。IGF-1蛋白和受体的共存表明IGF在正常视网膜有一个自分泌功能,在AMD的CNV生成过程中有一定的作用,体外实验中培养的3T3-j2细胞的条件培养基内含有PDGF-AB,VEGF和IGF-1,可以刺激CNV中RPE细胞生长。IGF-1在正常和低氧条件下均可以显著刺激角膜内皮细胞(CEC)的增生。IGF-1可以刺激RPE细胞分泌VEGF和IGFBP-3,同时诱

导 HIF-1 α 蛋白上调。相反,重组人 VEGF 刺激 IGFBP-3 的分泌,二者之间存在一种自分泌调节机制。手术切除的 CNV 膜中 IGF-1 受体蛋白丰富,从 CNV 组织分化出的 RPE 细胞也表达 IGF-1 受体。IGF-1 可以刺激 RPE 细胞内 Ca²⁺ 浓度呈单向升高;同时 IGF-1 刺激 RPE 细胞分泌 VEGF 蛋白浓度在 8h 内升高 2 倍,故 IGF-1 可以刺激 RPE 细胞第二信使 Ca²⁺,提高 VEGF 分泌,进一步诱导新生血管生成^[6]。IGF-1 参与了 CNV 眼新生血管形成,内皮细胞、RPE 细胞、纤维原样细胞中 IGF-1 与 IGF-1R 结合在 AMD 病理变化中发挥了重要的作用^[5]。

根据国际临床对于糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的严重程度分级,增殖性 DR (proliferative DR, PDR) 为其最严重的临床表现,而 PDR 最重要的标志就是新生血管增殖。临床上只要发现新生血管就表示病情已进入增殖期^[19]。研究发现仅发生增殖性病变时,血循环中 IGF-1 水平才升高。因此血清 IGF-1 水平增高是 DR 进入增殖期的主要标志之一^[20],也是 PDR 严重性的一个独立危险因素^[21]。Ruberte 等^[22] 研究表明,当 IGF-1 过度表达可导致血糖正常和血糖异常的转基因鼠视网膜血管发生重要改变。King 等^[23] 发现视网膜毛细血管内皮细胞有 IGF-1 的受体,在 IGF-1 刺激下,内皮细胞的 DNA 增加。Mames 等^[24] 实验证明,IGF-1 可引起视网膜血管增殖,导致新生血管形成,提示其在增殖性病变的发生、发展过程中可能起重要作用。

4 展望

至今,CNV 性疾病的治疗仍是眼科学研究领域的热点和难点之一。虽然 CNV 与周围组织的附着不紧密,仅在边缘部分有粘连,容易被剥离,为手术提供了可能性,但其效果有限,安全性也遭到质疑。目前临床上常用的是光动力学疗法 (photodynamic therapy, PDT) 和经瞳孔温热疗法 (transpupillary thermal therapy, TTT),但只能延缓病变的进展,且可能损伤正常视网膜组织,导致中心视力损害。CNV 的药物疗法和放射治疗等新方法处于探索阶段,一些抗 VEGF 药物如:阿瓦斯丁 (avastin)、雷珠单抗注射液 (lucentis),对视网膜新生血管有一定疗效,但其成本高,潜在不良反应目前尚不确定。单独抗 VEGF 治疗使新生的血管消退可能无效,系由于 VEGF 多种复杂亚型和多种同族受体存在,其它血管生成刺激因子不受抗 VEGF 药物的影响。CNV 的发生及发展过程中有多种细胞因子及信号转导通路参与控制,随着 CNV 生成机制研究的深入,有关血管生长刺激因子在视网膜血管形成中作用的知识将愈来愈丰富,其它血管形成因子也可能起到独立的或与 VEGF 相协调的作用,新一代抗血管形成药物的出现将有可能解决这一问题,治疗方法可能是选择血管生成抑制剂的混合物同时针对几种血管生成因子。

参考文献

- 1 Wang P, Cai RR, Feng YM, et al. Studies on insulin/IGF-1 Hybrid and IGF-1 Growth-Promoting Functional Region. *IUBMB Life* 2000;49 (4):321-325
- 2 Biessels GJ, Bravenboer B, Gispen WH. Glucose, insulin and the brain: modulation of cognition and synaptic plasticity in health and disease: a preface. *Eur J Pharmacol* 2004;13(490):25-31
- 3 仝伟兵, 李晓芳, 张静. IGF-1 及 IGF-1 受体与视网膜新生血管的研究. 内蒙古医学院学报 2006;28(S1):76-79

- 4 Nixon AJ, Brower-Toland BD, Sandell LJ. Primary nucleotide structure of predominant and alternate splice forms of equine insulin like growth factor 1 and their gene expression patterns in tissue. *Am J Vet Res* 1999; 60(10):1234-1241
- 5 Lambouij AC, vanWely KH, Lindenbergh-Kortleve DJ, et al. Insulin-like growth factor-1 and its receptor in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(5):2192-2198
- 6 王雨生. 脉络膜新生血管性疾病. 北京:人民卫生出版社 2007:37-38
- 7 Wilkinson-Berka JL, Babic S, De Gooyer T, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor promotes pericyte loss and angiogenesis in ischemic retinopathy. *Am J Pathol* 2004;164(4):1263-1273
- 8 Christensen RD, Alder SC, Richards SC, et al. Apilottrial testing the feasibility of administering D-penicillamine to extremely low birth weight neonates. *Perinato* 2006;26(2):120-124
- 9 Leske DA, Wu J, Mookadam M, et al. The relationship of retinal VEGF and retinal IGF-1 mRNA with neovascularization in an acidosis-induced model of retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res* 2006;31(2): 163-169
- 10 Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-1 suppresses VEGF survival signaling in retinal endothelial cell director relation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(10):5804-5808
- 11 Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr Supp* 2002; 91(437):26-28
- 12 Trachtman H, Koss I, Bogart M, et al. High glucose enhances growth-factor stimulated nitric oxide production by cultured rat mesangial cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1998;100(2):213-225
- 13 Jaffa AA, Vio C, Velarde V, et al. Induction of renal kallikrein and renin gene expression by insulin and IGF-1 in the diabetic rat. *J Diabetes* 1997;46(12):2049-2056
- 14 Jaffa AA, Vio C, Velarde V, et al. IGF-1 decreases collagen degradation in diabetic NOD mesangial cells: implication for diabetic nephropathy. *J Diabetes* 1999;48:1638-1644
- 15 McAvoy JW, Chamberlain CG. Growth factors in the eye. *Prog Growth Factor Res* 1990;2(1):29-43
- 16 Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999;5(12):1390-1395
- 17 Barrie R, Woltering EA, Hajarizadeh H, et al. Inhibition of angiogenesis by somatostatin and somatostatin like compounds is structurely dependent. *J Surg Res* 1993;55(4):446-450
- 18 Tatsuya K, David V, Kiyoshi S, et al. Knockout of insulin and IGF-1 receptors on vascular endothelial cells protects against retinal neovascularization. *J Clin Invest* 2003;111(12):1835-1842
- 19 张承芬. 眼底病学. 北京:人民卫生出版社 2010:261-267
- 20 Chantelau E, Meyer-Schwickerath R. Reversion of early worsening of diabetic retinopathy by deliberate restoration of poor metabolic control. *Ophthalmologica* 2003;217(5):373-377
- 21 Lauszus FF, Klebe JG, Bek T, et al. Increased serum IGF-I during pregnancy is associated with progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2003;52(3):852-856
- 22 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
- 23 King GL, Godman AD, Buzney S, et al. Receptors and growth-promoting effects of insuline and insuline-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985;75(3):1028-1036
- 24 Mames R, Ellis A, Friekha M. Vascular proliferation of the retina induced by insulin-like growth factor1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32(4):754