

儿童近视与 IGF1 及 IGFBP-3 的相关研究

吕秀芳¹, 张莉¹, 杨浩江², 李雯霖¹, 王莉¹, 方旺¹, 陈凌燕¹, 钟晖¹, 吴进¹

基金项目: 深圳市科技计划项目 (No. 201003142)

作者单位:¹ (518026) 中国广东省深圳市儿童医院眼科;

² (518000) 中国广东省深圳市第二人民医院眼科中心

作者简介: 吕秀芳, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 儿童白内障、小儿斜弱视。

通讯作者: 张莉, 主任医师, 科主任, 研究方向: 小儿斜弱视及泪道疾病. muxing74@hotmail.com

收稿日期: 2012-03-15 修回日期: 2012-04-06

Research of correlation between children myopia and insulin-like growth factor1 and insulin-like growth factor binding protein-3

Xiu-Fang Lü¹, Li Zhang¹, Hao-Jiang Yang², Wen-Lin Li¹, Li Wang¹, Wang Fang¹, Ling-Yan Chen¹, Hui Zhong¹, Jin Wu¹

Foundation item: Shenzhen Municipal Science and Technology Program (No. 201003142)

¹Department of Ophthalmology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, Guangdong Province, China; ²Eye Center, the Second People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Li Zhang. Department of Ophthalmology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, Guangdong Province, China. muxing74@hotmail.com

Received: 2012-03-15 Accepted: 2012-04-06

Abstract

• AIM: To study its controlling effect of ocular development and correlation of controlling effect to the degree of myopia by observing concentration of insulin like growth factor 1 (IGF1) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in children with myopia and emmetropia.

• METHODS: Sixty children 120 eyes with myopia and 60 children 120 eyes with emmetropia were collected at random. All subjects with myopia were examined and separated into three groups according to visual acuity: mild myopia worse than -3.00D, moderate myopia (-3.00 ~ -6.00D), high myopia (better than -6.00D). IGF1 and IGFBP-3 of all subjects were measured with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The data were analyzed by SPSS 13.0 statistics software.

• RESULTS: There was no statistical difference between two groups in age, gender, height, weight, corneal refractive power and corneal thickness. The ocular axial length of myopia group was longer than control group.

IGF1 and IGFBP-3 concentration of myopia group were higher than control group. The more degree of myopia, the higher IGF1 and IGFBP-3 concentration. There were positive correlations between IGF1 or IGFBP-3 and the degree of myopia, ocular length, refraction. There were no correlations between IGF1 or IGFBP-3 and height, weight, corneal refractive power, corneal thickness.

• CONCLUSION: Experiments further confirm controlling effect of IGF1 and IGFBP-3 concentration on ocular development. There exist the correlations between the controlling effect and the generation and development of myopia. Biological activity of IGF1 is controlled by IGFBP-3.

• KEYWORDS: insulin-like growth factor 1; insulin-like growth factor binding protein-3; children; myopia

Lü XF, Zhang L, Yang HJ, et al. Research of correlation between children myopia and insulin-like growth factor1 and insulin-like growth factor binding protein-3. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(6):1073-1075

摘要

目的: 通过检测正常儿童及近视儿童血清中血清胰岛素样生长因子 1 (insulin like growth factor 1, IGF1) 和结合蛋白-3 (insulin like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) 的浓度, 研究它们对儿童眼球发育的调控及该调控作用对儿童近视及近视程度的相关性。

方法: 近视组: 随机选择我院眼科门诊的 5~14 岁近视眼儿童 60 例 120 眼; 对照组: 同年龄段的正常儿童 60 例 120 眼。通过常规眼部检查及散瞳检影验光。按近视程度分为轻度近视, -3.00D 以下; 中度近视, -3.00 ~ -6.00D; 高度近视, -6.00D 以上。所有研究对象均采用 ELISA 法测定血清 IGF1, IGFBP-3 的浓度。统计学方法采用 SPSS 13.0 软件包, 近视组和对照组的特征差异采用 *t* 检验或 χ^2 检验。近视组均数间两两比较采用 LSD-*t* 检验。两变量的相关分析采用 Pearson 分析。

结果: 两组资料特征差异 (年龄、性别、身高、体质量、角膜屈光力、角膜中央厚度) 统计学上差异无显著性 ($P > 0.05$), 而近视组眼轴长度高于对照组, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。近视组血清 IGF1, IGFBP-3 浓度明显高于对照组。两组比较差异有显著性 ($P < 0.01$); 近视程度越高, 血清中 IGF1, IGFBP-3 浓度也越高, 两两比较差异均有显著性 ($P < 0.05$); 血清 IGF1, IGFBP-3 浓度与近视程度、眼轴长度、屈光度呈正相关 ($P < 0.01$), 而与身高、体质量、角膜屈光力、角膜中央厚度无明显关系 ($P > 0.05$)。

结论: 实验研究进一步证实了血清 IGF1, IGFBP-3 浓度对儿童眼球发育起着调控作用, 而该调控与儿童近视的发生、发展之间存在内在相关性; IGF1 的生物活性受 IGFBP-3 的调节。

关键词: 血清胰岛素样生长因子 1; 结合蛋白-3; 儿童; 近视

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.06.18

吕秀芳,张莉,杨浩江,等.儿童近视与IGF1及IGFBP-3的相关研究.国际眼科杂志 2012;12(6):1073-1075

0 引言

随着近视眼发病机制的不断深入研究,血清胰岛素样生长因子1(insulin like growth factor 1, IGF1)在近视发病中所起的作用也越来越受到重视,IGF1作为一种近视信使,与IGF1受体(IGF1R)结合,可能是通过影响血管内皮细胞释放降解胞外基质的金属蛋白酶,从而影响巩膜成纤维细胞生长以及胞外基质的合成,引起巩膜变薄、巩膜重新塑型、眼轴延长而出现近视。因此儿童血清水平IGF1和结合蛋白-3(insulin like growth factor binding protein-3,IGFBP-3)正常值的建立对研究儿童眼球发育、儿童眼病保健及眼科疾病的病因学研究和诊断均有重要意义。

1 对象和方法

1.1 对象 排除角膜病变、青光眼、葡萄膜炎、视网膜脱离及视网膜疾病等眼部疾病;排除糖尿病、甲状腺功能亢进及内分泌相关代谢性疾病。近视组:随机选择我院眼科门诊的5~14岁近视眼儿童60例120眼;对照组:同年龄段的正常儿童60例120眼。其中男60例120眼,女60例120眼,平均年龄 9.48 ± 2.15 岁。前瞻性设计,分组对比研究方法,所有检查均需取得患儿及家长的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 眼科检查 常规眼部检查(包括远近视力、裂隙灯、眼底、眼压、A超、电脑验光等)及10g/L硫酸阿托品滴眼液或托品酰胺滴眼液散瞳检影验光,按近视程度分为轻度近视,-3.00D以下;中度近视,-3.00~-6.00D;高度近视,-6.00D以上。

1.2.2 实验室检查 所有研究对象均采集清晨空腹外周静脉血2mL,室温静置,24h内分离血清,放置-20℃冰箱保存,美国DSL公司生产的检测试剂盒,产品目录号为DSL-10-2800,DSL-10-6600(监测IGF1,IGFBP-3浓度)。用酶联免疫吸附试验(ELISA法)成批检测:血清IGF1浓度的测定过程:(单位为ng/mL)复温(样品、试剂),样品处理(20 μ L样品+990 μ L缓冲液I、II),取出活性微孔反应条板,在相应孔中加入20 μ L标准品、质控品和已处理的样品;加入100 μ L分析缓冲液,振荡2h。洗涤条板5次。加入HRP(辣根过氧化物酶)标志的酶标抗体100 μ L,振荡30min,洗涤条板5次;加入底物TMB(四甲基联苯胺)显色剂100 μ L使其显色;在每孔中加入终止液100 μ L终止实验反应,在450nm的条件下在Victor酶标分析仪上读取每孔的吸光度值,并由预先设置的程序完成计算过程,最后读出每个样品的IGF1浓度。血清IGFBP3浓度的测定过程:样品处理:样品按1:100稀释处理(稀释液由试剂自带)。取出活性微孔反应条板,加入50 μ L的标准品、质控品和已处理的样品。在加入酶标记抗体后反应1h。其它过程同IGF1。

1.2.3 观察指标 眼屈光度、眼轴长度、角膜屈光力、角膜中央厚度、IGF1浓度、IGFBP-3浓度。

统计学分析:统计学方法采用SPSS 13.0软件包,近视组和对照组的特征差异采用 t 检验或 χ^2 检验。近视组均数间两两比较采用LSD- t 检验。两变量的相关分析采用Pearson分析, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

两组资料特征差异(年龄、性别、身高、体质量、角膜屈光力、角膜中央厚度)统计学上无显著性($P > 0.05$);而近视组眼轴长度及球镜屈光度高于对照组,差异有显著性($P < 0.05$,表1),近视组间资料特征差异统计学上差异也无显著性($P > 0.05$,表2)。

近视组血清IGF1,IGFBP-3浓度分别为 359.63 ± 74.28 , 3996.03 ± 582.95 ng/mL,对照组分别为 203.30 ± 12.91 , 3039.45 ± 221.16 ng/mL,近视组明显高于对照组,两组比较差异有显著性($P < 0.01$);血清IGF1,IGFBP-3浓度在轻度近视组分别为 272.10 ± 20.21 , 3317.00 ± 53.40 ng/mL,中度近视组分别为 358.60 ± 11.23 , 4019.95 ± 131.86 ng/mL,高度近视组分别为 488.20 ± 16.60 , 4651.15 ± 311.96 ng/mL,三组间两两比较差异均有显著性($P < 0.01$),血清IGF1,IGFBP-3的浓度与近视程度呈正相关($P < 0.01$)。

眼轴长度与血清IGF1,IGFBP-3浓度、球镜屈光度存在正相关性($r = 0.845, 0.774, 0.839, P < 0.01$);血清IGF1浓度与IGFBP-3浓度呈正相关性($r = 0.850, P < 0.01$),而与身高、体质量、角膜屈光力、角膜中央厚度无明显关系($r = -0.141, 0.041, 0.129, 0.018, P > 0.05$)。

3 讨论

近年来,细胞因子在近视眼发病中的作用越来越受到研究者的重视,它们通过与受体结合,对眼轴生长和近视形成起重要作用。其中IGF1是一类促进生长发育和调节物质代谢的多功能活性肽,IGF1通过与细胞表面的IGF1R结合而发挥其生物学活性。与IGF1R相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,而将信号传至细胞核,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^[1]。血中IGF1只有1%左右是游离的,其余都和IGFBP-3结合,这种蛋白调节IGF1作用的发挥。IGF1的生物活性受IGF1受体及IGFBP-3的调节^[2]。本研究显示:血清IGF1浓度与IGFBP-3浓度呈正相关性($r = 0.850, P < 0.01$),进一步证实了IGFBP-3调节IGF1作用的发挥,IGF1的生物活性受IGFBP-3的调节。

有学者^[3]认为IGF在实验性近视眼后极部巩膜重塑过程中起重要作用。研究观察了鸡形觉剥夺性近视眼(form deprivation myopia, FDM)形成过程中后极部巩膜IGF表达的动态变化,IGF家族包括IGF1/IGF-2两个亚型,是一类多功能的生长因子,在细胞分化增殖和个体生长发育中起重要的促进作用。Bergman等^[4]发现在小鼠的巩膜、脉络膜和视网膜中可见IGF-1/IGF-2表达;Kusakari等^[5]也发现小鸡后极部巩膜可见IGF-1/IGF-2的表达。有学者^[6]认为形觉剥夺可能通过上调后极部巩膜IGF水平、促进巩膜细胞的增殖和分化、影响后极部巩膜的发育和重塑过程;也有可能通过上调鸡眼后极部巩膜IGF-2及IGF-1R的表达,IGF-2结合IGF-1R并启动其下游的信息转导途径,从而调控巩膜细胞的增殖和分化,最终导致眼轴的增长和屈光度的近视化发展。本研

表1 正常组与近视组的特征比较

组别	总数量		性别		年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	眼轴(mm) 左=右	水平角膜屈光力(D)		屈光度(球镜)(D)	
	例数	眼数	男	女					左	右	左	右
正常组	60	120	29	31	9.58±2.16	116.35±9.88	29.10±1.60	22.25±0.62	42.79±0.30	42.92±0.33	0.08±0.13	0.09±0.13
近视组	60	120	31	29	9.38±2.66	114.35±9.75	29.01±1.56	24.70±0.40	42.80±0.20	42.92±0.33	3.63±1.85	0.63±1.86
χ^2	0											
t					0.20	1.00	-0.049	-24.50	-0.26	-0.007	-12.06	-12.07
P	1.00				0.84	0.31	0.90	0	0.83	0.99	0	0

表2 近视组间的特征比较

组别	总数量		性别		年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	眼轴(mm) 左=右	水平角膜屈光力(D)		屈光度(球镜)(D)	
	例数	眼数	男	女					左	右	左	右
轻度近视组	20	40	10	10	9.28±2.56	114.45±9.75	29.01±1.56	24.72±0.40	42.90±0.23	42.92±0.30	3.63±1.86	0.63±1.81
中度近视组	20	40	10	10	9.25±2.57	114.40±9.78	29.08±1.50	24.74±0.50	42.91±0.24	42.92±0.28	3.63±1.86	0.65±1.81
重度近视组	20	40	10	10	9.27±2.55	114.50±9.73	29.04±1.54	24.75±0.51	42.92±0.25	42.91±0.30	3.64±1.87	0.64±1.80
χ^2	0											
组间 t					0.20, 0.21, 0.19	1.00, 1.01, 1.00	-0.05, -0.06, -0.05	-24.49, -24.50, -24.50	-0.27, -0.27, -0.26 < -0.007			-12.07 < -12.06 左=右
组间 P	1.00				0.83, 0.81, 0.82	0.32, 0.33, 0.31	0.96, 0.95, 0.97	0	0.85, 0.82, 0.84			0

究显示:近视组血清 IGF1,IGFBP-3 浓度明显高于对照组,差异有显著性($P<0.01$)。血清 IGF1,IGFBP-3 浓度在三组近视之间两两比较差异均有显著性($P<0.01$),血清 IGF1,IGFBP-3 浓度与近视程度呈正相关($P<0.01$);与眼轴长度、球镜屈光度也存在正相关性($P<0.01$)。这些结果都说明了血清 IGF1,IGFBP-3 浓度对儿童眼球发育起着调控作用,而该调控与儿童近视的发生、发展之间存在内在相关性。

近视眼发病机制学说中,“视网膜调控学说”也认为^[7],视网膜在感知外界环境的变化后,产生一级近视因子,作用于视网膜-脉络膜复合体,然后产生二级近视因子(如 IGF1),作用于巩膜,形成近视。人类及哺乳动物近视发生的可能机制之一:为早期视觉环境的改变(如单眼遮盖、眼睑缝合)造成视网膜模糊成像,启动视网膜内生化过程,通过视网膜-脉络膜-巩膜途径,引起效应器—巩膜发生生化改变,导致巩膜机械特性发生改变,伸展性增高,抗张力降低,从而导致眼轴增长,近视形成。人类青少年时期的视觉经历也可能通过巩膜细胞外基质成分和结构发生变化进而影响眼球的生长^[8]。本研究显示:正常组与近视组在年龄、性别、身高、体质量、角膜中央厚度、角膜屈光力统计学上差异无显著性($P>0.05$),而近视组眼轴长于对照组,差异有显著性($P<0.01$)。

因此本研究进一步证实了近视儿童血清中 IGF1 和 IGFBP-3 的浓度是对儿童眼球发育起调控作用及该调控作用与儿童近视及近视程度呈正相关性。为今后研究控制近视发展的药物提供理论依据,可通过控制眼轴增长减缓近视眼眼底病变的发生,从而降低了病理性近视眼的致盲率,为预防和治疗近视提供了一种新的思路与方法。对

今后儿童眼球发育、儿童眼病保健及眼科疾病的病因学研究和诊断均有重要意义。

参考文献

- Zhu ZC, Zhang JS, Ji XY, et al. Insulin-like growth factor-1 induced activation and expression of signal transducers and activators of transcription-3 in scleral fibroblast of guinea pigs. *Zhonghua Yanke Zazhi* 2007;43(12):1125-1129
- Parentin F, Pensiero S. Central corneal thickness in children with growth hormone deficiency. *Acta Ophthalmologica* 2010; 88(6): 692-694
- Deng ZH, Liu SZ, Tan J, et al. IGF-IR/IGF-2RmRNA expression in the posterior sclera of chicken form-deprivation myopia. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2005;5(5):929-931
- Bergman PB, Moravski CJ, Edmondson SR, et al. Expression of the IGF system in normal and diabetic transgenic (mRna-2)27 rat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(8):2708-2715
- Kusakari T, Sato T, Tokoro T. Visual deprivation stimulates the exchange of the fibrous sclera into the cartilaginous sclera in chick. *Exp Eye Res* 2001;73(4):533-546
- 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
- Resenthal R, Malek G, Salomon N, et al. The fibroblast growth factor receptors FGFR-1 and FGFR-2 mediate two independent signalling pathways in human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;337(1):241-247
- Ragerio A, Costa RA, Williams GA, et al. Twofold illumination photodynamic therapy scheme for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia-results from a randomized pilot study. *Retina* 2006; 26(7):757-764