

# 双调蛋白对眼部疾病调控作用的研究进展

陶云鹤<sup>1</sup>, 李玉娟<sup>1</sup>, 殷学伟<sup>1,2</sup>, 郭滨<sup>1</sup>

引用:陶云鹤,李玉娟,殷学伟,等. 双调蛋白对眼部疾病调控作用的研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(6):972-977.

**基金项目:**国家自然科学基金项目(No.82405486);国家资助博士后研究人员计划(No.GZC20231505);中国博士后科学基金(No.2024T170532);“泰山学者”项目专项基金(No.tsqz20231252);山东省自然科学基金项目(No.ZR2020MH393,ZR2025QC1751,ZR2024QH003);山东省医药卫生科技项目(No.202307021591);2024山东省中医药科技项目基金项目(No.M20242001);山东中医药大学临床科研专项(No.LCKY202432);2024年山东中医药大学第二批科学研究基金自然科学基金青年项目(No.KYZK2024Q15)

**作者单位:**<sup>1</sup>(250355)中国山东省济南市,山东中医药大学;  
<sup>2</sup>(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

**作者简介:**陶云鹤,女,在读硕士研究生,研究方向:屈光不正。  
**通讯作者:**殷学伟,女,博士,主治医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合眼病防治. 13553169335@163.com;郭滨,男,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:屈光不正、眼表疾病及中西医结合眼病研究. guobin00002@126.com

收稿日期:2025-10-23 修回日期:2026-04-27

## 摘要

双调蛋白(AREG)是表皮生长因子家族成员,作为表皮生长因子受体(EGFR)的关键配体,可激活PI3K/Akt、ERK1/2及STAT3等信号通路,参与细胞增殖、凋亡抑制及炎症免疫调控等生物过程。AREG与眼部疾病密切相关,在角膜修复、视网膜损伤改善及眼轴增长调控中发挥重要作用。文章概述AREG的结构、分布及生物学功能,重点阐述其在眼科疾病中的调控机制:通过驱动上皮增厚与慢性炎症参与干燥综合征相关干眼;经免疫-上皮协同机制促进角膜修复;异常激活EGFR/PI3K通路导致晶状体混浊;通过视网膜-巩膜信号轴调控眼轴延长;调节小胶质细胞极化影响糖尿病视网膜病变进程;通过表观遗传修饰增强眼部肿瘤耐药性。文章系统综述AREG在眼科疾病中的分子调控机制,旨在探讨其在眼科疾病临床应用中的潜力。

**关键词:**双调蛋白;分子调控;干眼;角膜损伤;白内障;近视

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.6.07

## Advances in the regulatory role of amphiregulin in ocular diseases

Tao Yunhe<sup>1</sup>, Li Yujuan<sup>1</sup>, Yin Xuewei<sup>1,2</sup>, Guo Bin<sup>1</sup>

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No.82405486); Postdoctoral Fellowship Program of China (No.GZC20231505); China Postdoctoral Science Foundation (No.

2024T170532); the Taishan Scholar Program of Shandong Province (No.tsqz20231252); Natural Science Foundation of Shandong Province (No.ZR2020MH393, ZR2025QC1751, ZR2024QH003); Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Project (No.202307021591); the 2024 Shandong Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project (No.M20242001); the Clinical Scientific Research Special Project of Shandong University of Traditional Chinese Medicine (No.LCKY202432); the Second Batch of 2024 Natural Science Youth Project of Shandong University of Traditional Chinese Medicine Scientific Research Fund (No.KYZK2024Q15)

<sup>1</sup>Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Yin Xuewei. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong Province, China; Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China. 13553169335@163.com; Guo Bin. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong Province, China. guobin00002@126.com

Received:2025-10-23 Accepted:2026-04-27

## Abstract

• Amphiregulin (AREG) is a member of the epidermal growth factor family. As a key ligand of the epidermal growth factor receptor (EGFR), it can activate signaling pathways such as PI3K/Akt, ERK1/2, and STAT3, participating in biological processes such as cell proliferation, apoptosis inhibition, and inflammatory immune regulation. AREG is closely related to ocular diseases and plays an important role in corneal repair, improvement of retinal damage, and regulation of ocular axial length. This article summarizes the structure, distribution, and biological functions of AREG, focusing on its regulatory mechanisms in ophthalmic diseases: participating in dry eye disease associated with Sjögren's syndrome by driving epithelial thickening and chronic inflammation; promoting corneal repair through an immune-epithelial coordination mechanism; abnormally activating the EGFR/PI3K pathway leading to lens opacity; regulating ocular axial length elongation through the retinal-scleral signal axis; modulating microglial polarization affecting the progression of diabetic retinopathy; and enhancing ocular tumor drug resistance through epigenetic modification. This article systematically reviews the molecular regulatory mechanisms of AREG in ophthalmic diseases, aiming to

explore its potential for clinical application in ophthalmic diseases.

• KEYWORDS: amphiregulin; molecular regulation; dry eye disease; corneal injury; cataract; myopia

Citation: Tao YH, Li YJ, Yin XW, et al. Advances in the regulatory role of amphiregulin in ocular diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(6):972-977.

0 引言

人类双调蛋白 (amphiregulin, AREG) 是于 1980 年代末从人乳腺癌细胞中发现并分离出来的一种 84 个氨基酸的糖蛋白。最初被定义为一种双功能生长因子,能够抑制某些癌细胞株的增殖,同时能诱导成纤维细胞和角质形成细胞等正常细胞的增殖<sup>[1]</sup>。AREG 作为表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 部分受体激动剂,可以诱导 EGFR 二聚化,并通过与单体和预先形成的二聚体结合来激活 EGFR<sup>[2]</sup>。AREG 可激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 和酪氨酸蛋白激酶 (janus kinase, JAK/STAT) 等多种信号通路产生不同生物效应<sup>[3]</sup>。如促进细胞增殖、迁移和分化等。AREG 在乳腺、骨组织和卵细胞等各种器官和组织中表达,介导细胞存活、增殖、分化及运动,并参与抑制细胞凋亡和炎症免疫调控等多种病理生理过程。

随着对 AREG 信号网络研究的不断深入,其时空特异性调控机制正逐步被揭示。在角膜、视网膜以及巩膜组织中,AREG 的动态表达模式已被证实与眼球的发育性生长以及病理性重塑过程存在着紧密的关联。在眼球的正常生理发育进程中,AREG 的任何表达异常都可能成为眼部疾病发生的潜在诱因<sup>[4]</sup>。同时,AREG 作为表皮生长因子,能够被白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 等炎症因子所诱导表达<sup>[5]</sup>。AREG 通过与 EGFR 相互作用,介导多种信号通路的激活或抑制,从而调控上皮修复、炎症反应、细

胞凋亡、免疫调节等关键过程。这些机制涉及干眼、角膜损伤、白内障、近视、糖尿病视网膜病变、眼部肿瘤等多种眼部疾病的病理发展以及相关细胞类型及调控分子的参与。AREG 在眼部相关生理病理过程中的多元作用机制见图 1。

鉴于此,精确监测眼部局部 AREG 的表达水平,对于轴性近视、干眼等疾病的早期诊断具有至关重要的意义。不仅能够为疾病的早期发现提供关键线索,同时也为开发针对 AREG 的受体阻断剂或靶向基因疗法奠定理论基础,有望为眼部疾病的治疗提供新的视角。本文总结了 AREG 在眼部疾病的发生发展和治疗的研究进展,旨在为 AREG 应用于眼科疾病的诊断和治疗提供依据。

1 AREG 的基本特性

AREG 最初是在人类乳腺癌细胞中被检测到并被提取出来的<sup>[6]</sup>,能够促进体外培养的成纤维细胞的生长和分化<sup>[7]</sup>,同时也能够抑制正常皮肤细胞以及侵袭性肿瘤细胞系的发展<sup>[8]</sup>。1990 年,科学家在小鼠体内也发现了类似的蛋白,并将其命名为施旺细胞来源的生长因子<sup>[9]</sup>。

AREG 约 10 kb,位于 4 号染色体 q13.3 区域,由 6 个外显子组成,可编码 252 个氨基酸组成的跨膜 AREG 前体<sup>[10]</sup>。在蛋白酶作用下,AREG 前体的胞外域被水解切割,释放出可溶的 AREG,这一过程称作 AREG 的解离。AREG 前体的胞外域可被解整合素金属蛋白酶 17 (a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17) 或基质金属蛋白酶 14 (matrix metalloproteinase 14, MMP14) 等蛋白酶差异化剪切<sup>[11-12]</sup>。在炎症微环境中,ADAM17 优先切割 Val152 位点生成促迁移的 AREG<sup>[13]</sup>;在角膜修复场景下,MMP14 能在 AREG 前体 Leu164 位点精准切割,从而助力角膜上皮细胞增殖修复<sup>[14]</sup>,同时,可溶性的 AREG 还能通过激活 EGFR 信号通路进一步促进上皮细胞的存活,完成组织修复的完整过程<sup>[15]</sup>。

AREG 分布较为广泛,在人的各器官组织及体液中均有分布。在眼部,AREG 主要分布于视网膜组织中,在结膜、角膜和巩膜中也均有分布<sup>[16]</sup>。

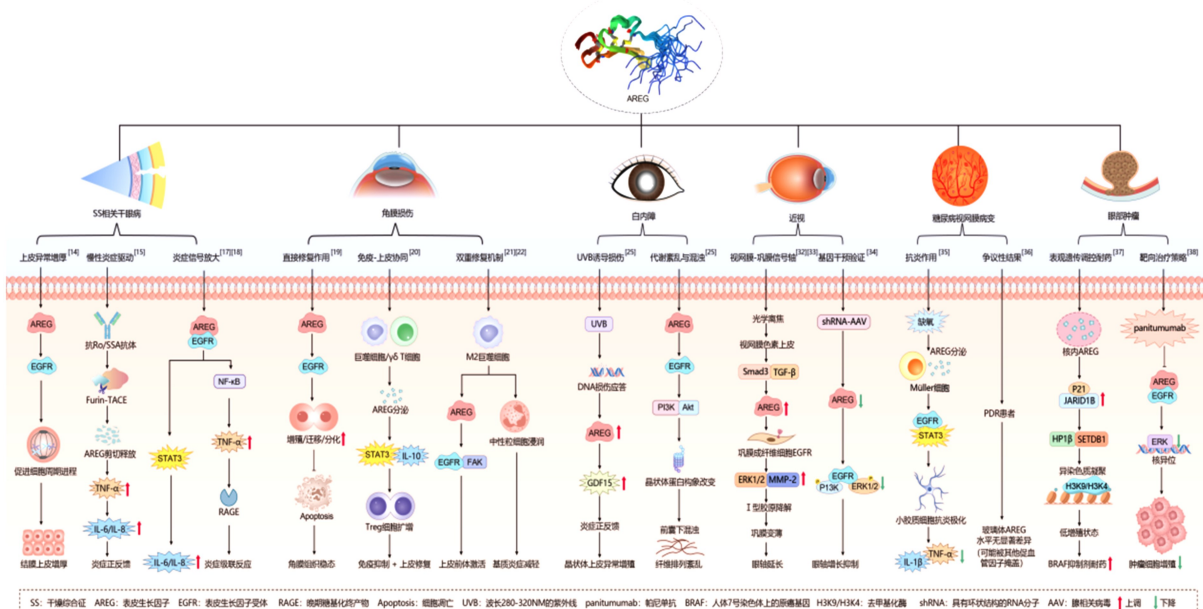


图 1 AREG 在眼部相关生理病理过程中的多元作用机制。

AREG 一级结构由特定的氨基酸序列组成,编码了其生物学功能和结构特性。在高级结构方面,AREG 二级结构包含  $\alpha$ -螺旋和  $\beta$ -折叠等,这些结构通过氢键和范德华力等相互作用维持稳定,AREG 的三级结构进一步涉及这些二级结构元素的空间排列,而四级结构则描述了 AREG 多聚体或与其他蛋白质复合物的组装<sup>[17]</sup>。

AREG 前体 (pro-AREG) 为跨膜糖蛋白,分子量约 50 kDa,包含 252 个氨基酸。其糖基化修饰主要发生在 N 端前肽和肝素结合域的天冬酰胺残基上,糖基化程度影响其膜锚定能力及与 EGFR 的结合亲和力<sup>[18]</sup>。通过基因编辑技术验证,N 端前肽(1-81 位)包含信号肽(1-20 位)和分泌调控序列(21-81 位)。该区域的缺失会导致 AREG 前体滞留于内质网,无法完成膜锚定<sup>[19]</sup>。此外,C 端胞内尾区含有一个单亮氨酸基底侧定位信号基序 (mono-leucine basolateral sorting motif),该基序对 AREG 在极性上皮细胞中的定向运输至基底侧膜至关重要,确保其能正确分选并发挥旁分泌作用<sup>[20]</sup>。

研究发现,关键残基在 EGFR 激活过程中扮演着至关重要的角色。Shao 等<sup>[21]</sup>指出某些特定氨基酸残基直接参与 EGFR 配体结合域 (domain I/III) 的构象激活,并进一步诱导受体二聚化及激酶活化。通过对 EGFR 结构的深入研究,科学家们揭示了这一过程的分子机制。在配体结合时,特定的氨基酸残基(如 Tyr 和 Arg 家族中的部分成员)通过精确的空间位置和相互作用,引发配体结合域的构象变化,从而开启下游信号通路的激活<sup>[22]</sup>。这一发现不仅加深了我们对 EGFR 信号传导机制的理解,也为开发基于 EGFR 靶点的新型治疗策略提供了理论基础。

## 2 AREG 在眼科疾病中的应用研究

近年来研究揭示,AREG 在角膜、视网膜以及巩膜中的差异性表达,通过组织特异性信号调控参与介导炎症级联、角膜屏障修复、驱动晶状体上皮异常增殖、眼轴增长及表观遗传修饰促肿瘤耐药等多元机制,成为跨越多种眼部疾病的多维度治疗靶点,其靶向干预在感染性角膜炎、病理性近视及糖尿病视网膜病变等疾病模型中已展现出治疗潜力。以下将从不同眼部疾病的角度,详细阐述 AREG 的作用机制及研究进展。

**2.1 干燥综合征相关干眼** 干眼是一种多因素导致的眼表疾病,以泪液分泌不足或泪膜不稳定为特征,常引发眼部不适、角膜损伤及视觉障碍。在干眼尤其是干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS) 相关的干眼发病机制中,AREG 扮演着重要角色。虽然目前关于 AREG 在干眼中的直接研究较为有限,但已有研究表明其在促进角膜上皮细胞增殖和迁移、维持眼表稳态中可能发挥重要作用。

Kawasaki 等<sup>[23]</sup>通过对 SS 患者结膜上皮基因表达的分析发现,AREG 与 *c-fos* 等基因显著上调,表明 AREG 可能通过促进细胞周期进程导致上皮异常增厚,干扰素- $\gamma$  可能通过诱导 *HLA-DR*、角蛋白 6/16 等基因的改变,加剧眼表的炎症和角化异常,推测 AREG 在 SS 患者眼表上皮重构中的潜在驱动作用。

从炎症调控角度,Sisto 等<sup>[24]</sup>发现抗 Ro/SSA 自身抗体通过激活 Furin-TACE 蛋白酶系统促进 AREG 的剪切释放,进而触发 TNF- $\alpha$  依赖的 IL-6/IL-8 级联分泌,形成促炎正反馈环路;AREG 被抗 Ro/SSA 自身抗体通过 Furin-

TACE 蛋白酶系统剪切释放后可激活 EGFR 下游的 NF- $\kappa$ B 通路,促使 TNF- $\alpha$  分泌增加;当细胞受 TNF- $\alpha$  刺激时, TNF- $\alpha$  结合受体激活 IKK 复合物,使 I $\kappa$ B- $\alpha$  磷酸化、泛素化并降解, NF- $\kappa$ B 入核后不仅结合 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等促炎基因启动子驱动其表达,还可通过 *IL-6* 基因上的 NF- $\kappa$ B 结合位点促进 IL-6 产生<sup>[25]</sup>。而 IL-6 可激活 STAT3 并与之结合,与 NF- $\kappa$ B 形成协同作用,进一步促进多种细胞因子、趋化因子的产生,此过程中 AREG 可通过持续激活 EGFR/NF- $\kappa$ B 通路增强这一放大效应,在炎症性疾病进展中发挥关键作用<sup>[26]</sup>。此外,跨膜受体 RAGE 结合配体可激活 NF- $\kappa$ B 通路,而 TNF- $\alpha$  在 AREG 的协同作用下促进 RAGE 表达,RAGE 激活后又进一步增强 NF- $\kappa$ B 活性形成正反馈,同时协同 TNF- $\alpha$  和 AREG 招募巨噬细胞等免疫细胞,驱动其迁移和组织损伤,这些免疫细胞浸润后还能分泌更多 AREG、IL-6 和 TNF- $\alpha$ ,持续放大炎症梯度<sup>[27]</sup>。由此可见,AREG 通过激活 EGFR 通路启动炎症信号,与 IL-6、TNF- $\alpha$  通过 NF- $\kappa$ B、STAT3 等信号分子形成多环节交叉调控,这些连续激活的信号通路与分子间的相互作用共同构成了以 AREG 为核心,涉及 IL-6、TNF- $\alpha$  等因子的递进式炎症级联反应,在炎症性疾病与癌症中发挥关键作用。

基因沉默实验证实,阻断 AREG 表达可以显著抑制 TNF- $\alpha$  诱导的炎症因子产生,表明 AREG 是连接自身抗体与局部炎症的介质<sup>[24]</sup>。炎症反应在干眼中的具体表现为泪液中炎性细胞因子如 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等的水平升高,以及眼表组织中免疫细胞如 T 细胞、巨噬细胞等的浸润增加<sup>[15]</sup>。这些炎性因子和免疫细胞不仅会导致眼表组织损伤,还会进一步加剧炎症反应,形成恶性循环。

上述研究均证实 AREG 在 SS 相关干眼中具有双重病理效应,AREG 既参与上皮结构异常,又驱动慢性炎症。AREG 通过 EGFR/STAT3、EGFR/NF- $\kappa$ B 等信号通路介导的交叉调控网络,有望成为干预干眼的潜在靶点。综上,AREG 在干眼的发生和发展中起着关键作用,其通过促进炎症反应和上皮异常增厚,加剧了干眼的病理进程。因此,针对 AREG 的治疗策略可能为干眼的临床治疗提供新方向。

**2.2 角膜损伤** 角膜损伤后,AREG 上调可促进角膜上皮细胞增殖,进而助力角膜损伤的修复。Yan 等<sup>[28]</sup>研究发现,结膜下注射 Treg 细胞可通过上调 AREG 的表达改善角膜上皮细胞的增殖,抑制细胞凋亡。AREG 结合角膜上皮细胞表达的 EGFR,能够促进细胞增殖、分化和迁移,参与角膜组织修复。受伤的角质形成细胞可快速诱导 AREG 表达,从而抑制炎症反应和细胞凋亡,促进增殖来保护角膜上皮干细胞,维持损伤后的组织稳态。在碱烧伤诱导的角膜损伤模型中,M2 型巨噬细胞源性 AREG 通过双重机制促进修复:抑制中性粒细胞浸润并促进调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 扩增,减轻角膜基质炎症<sup>[28]</sup>。AREG 不仅是角膜上皮细胞生长的促进因子,也是角膜损伤后重要的细胞间信号分子,在角膜修复过程中具有潜在临床应用价值。AREG 的细胞来源具有高度异质性,除上皮细胞外,角膜缘巨噬细胞及结膜  $\gamma$  $\delta$ T 细胞 (conjunctival  $\gamma$  $\delta$ T cells) 细胞均可分泌 AREG,通过 IL-10/STAT3 通路协调免疫-上皮互作<sup>[29-30]</sup>。

Ko 等<sup>[31]</sup>在第 1、3、5 d 将抗 AREG mAb 注射到老鼠腹膜腔中,第 21 d 评估眼睛的视网膜结构与免疫细胞浸润水平,结果显示间充质干细胞/基质细胞 (mesenchymal stem/stromal cells, MSC) 利用巨噬细胞衍生的 AREG 来抑制免疫反应与细胞凋亡,促进增殖来保护角膜上皮干细胞,维持损伤后的组织稳态<sup>[31]</sup>,因此,AREG 通过调节免疫细胞和上皮细胞在修复角膜损伤中发挥重要作用。

此外,Varanasi 等<sup>[32]</sup>进一步研究揭示了 AREG 在角膜修复中的潜力。为评估 AREG 是否能够加速基质性角膜炎的消退,在小鼠眼部感染后的不同时间点开始使用 AREG 进行治疗,发现角膜中 AREG 表达的上调不仅抑制了基质性角膜炎的进展,也促进了角膜组织的修复过程,进一步证实了 AREG 在促进上皮细胞迁移和增殖方面的作用,表明其在调节免疫反应、抑制局部炎症以及修复受损组织中扮演着关键角色<sup>[32]</sup>。AREG 有助于加快角膜愈合的速度,为开发新的抗炎和促修复疗法提供了理论依据。Seitz 等<sup>[33]</sup>研究表明,AREG 可通过促进角膜上皮细胞的迁移和增殖,加速角膜伤口的愈合,还可调节炎症反应,减轻角膜损伤后的炎症渗出和瘢痕形成,为角膜损伤的治疗提供新的思路。

**2.3 白内障** 在紫外线 B (ultraviolet B, UVB) 诱导的前囊下白内障发生中,AREG 发挥着关键作用。Nakayama 等<sup>[34]</sup>研究发现,UVB 照射 (30 mJ/cm<sup>2</sup>) 可激活人晶状体上皮细胞的 DNA 损伤应答,导致 AREG mRNA 在 12 h 内上调 4.2 倍,其分泌蛋白在 24 h 达到峰值,并与生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) 形成正反馈环路。功能上,重组 AREG 以剂量依赖性方式刺激晶状体上皮细胞异常增殖及晶状体蛋白代谢紊乱,其效应强度与 EGF 相当,提示 AREG 通过 EGFR/PI3K/Akt 通路诱导细胞过度增殖与蛋白质构象改变,最终导致晶状体纤维排列紊乱及前囊下混浊。该研究首次证实 AREG-GDF15 轴是 UVB 白内障的核心分子机制,为靶向 EGFR 抑制剂局部干预白内障提供了实验依据<sup>[34]</sup>。

目前 AREG 在白内障发生与进展中的作用研究仍较为有限,尚无 AREG 条件性敲除或转基因动物模型,也缺乏大样本临床队列中房水/泪液 AREG 水平与不同亚型白内障风险的关系,更无针对 AREG 的局部递送抑制剂或 EGFR 抑制剂在白内障模型中的干预数据,如以上方面取得突破,将有望把 AREG 升级为“可干预靶点”,推动探索在主动预防和早期逆转方面的白内障精准防治策略。

**2.4 近视** 视网膜中 AREG 的过高表达显著影响近视的发生发展。在透镜诱导型近视 (lens-induced myopia, LIM) 豚鼠的视网膜中,AREG 蛋白和 mRNA 水平均显著升高,而给予金匱肾气丸干预 6 wk 后其表达水平明显下降<sup>[35]</sup>。Jiang 等<sup>[36]</sup>的相关实验研究同样表明,在 LIM 豚鼠的视网膜中 AREG 表达水平上升。此外,临床研究的结果表明,与正常人群相比,AREG 基因突变频率在高度近视患者中显著增加,表明其可能是高度近视相关基因<sup>[35]</sup>。

李少玉等<sup>[37]</sup>在 LIM 豚鼠眼球玻璃体腔注射 AREG 抗体以降低 AREG 蛋白和 mRNA 表达水平,结果发现注射 AREG 抗体后近视豚鼠的眼轴延长和屈光度下降均得到明显抑制,且呈剂量依赖性。

AREG 在近视视网膜-巩膜信号轴的分子机制中也发

挥关键作用。房水可反映眼内微环境的动态变化,而眼轴延长过程中会牵拉睫状体与小梁网,刺激其分泌基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 等因子,从而改变房水成分。MMP-2 是一种在眼球壁重塑中起关键作用并可降解胶原蛋白等细胞外基质成分的蛋白酶,因此通过检测房水中的分子因子变化,可间接关联眼轴长度与眼底病变的潜在联系。Wong 等<sup>[38]</sup>通过分析白内障患者房水中的因子探索近视性黄斑变性 (myopic macular degeneration, MMD) 的发病机制发现房水中 MMP-2 的水平与眼轴长度呈正相关,而主要调控眼内血管生成与血管稳态的血管内皮生长因子-A (VEGF-A) 水平与眼轴长度呈负相关;但当调整眼轴长度这一变量后, MMP-2 和 VEGF-A 与 MMD 的关联均消失。这提示眼轴延长可能是核心驱动因素,其通过上调 MMP-2 等分子介导眼球壁 (如巩膜) 的细胞外基质重塑,进而诱发 MMD,为探索眼轴调控的分子通路提供了线索<sup>[38]</sup>。在形觉剥夺性近视 (form-deprivation myopia, FDM) 模型中,She 等<sup>[4]</sup>研究发现,AREG 表达水平在 FDM 形成期显著升高,恢复期则下调,分泌至玻璃体的 AREG 以旁分泌方式激活巩膜成纤维细胞表面的 EGFR 受体,进而启动 ERK1/2-MMP-2 信号级联反应,导致 I 型胶原蛋白降解加速,弹性纤维减少,从而引发后极部巩膜变薄和眼轴延长<sup>[4]</sup>。对豚鼠的实验观察发现,向其眼内注射 AREG 抗体可剂量依赖性地减少眼轴长度增长,抑制近视进展。进一步研究证实,AREG 通过 ERK1/2-MMP-2 信号通路参与巩膜重塑。在体外实验中,AREG 过表达增加了磷酸化 ERK1/2 和 MMP-2 的表达,而 AREG 缺失则抑制了它们的表达。这一系列研究揭示了 AREG 对眼轴长度的影响<sup>[16]</sup>。

基因干预实验进一步验证了 AREG 的关键作用。Dong 等<sup>[39]</sup>在 LIM 豚鼠模型中通过 shRNA-AAV 敲低 AREG 表达,结果显示干预眼眼轴长度较对侧眼显著缩短 ( $8.63 \pm 0.03$  mm vs  $8.77 \pm 0.02$  mm,  $P < 0.001$ ), 双眼差值 ( $-0.13 \pm 0.04$  mm) 显著大于其他各组,同时伴随后极部视网膜和脉络膜厚度显著增加及 EGFR 下游信号分子 (p-PI3K、p-p70S6K 和 p-ERK1/2) 表达显著下调,而补充外源性 AREG 可部分逆转上述效应,证实 AREG 通过 EGFR 通路调控眼轴生长<sup>[39]</sup>。

以上研究从临床发现到机制验证构建了完整证据链:AREG 基因变异通过调控视网膜-巩膜信号轴,影响巩膜细胞外基质代谢,导致病理性眼轴延长。靶向 AREG 的抗体干预和基因治疗策略,为近视防控提供了全新思路。未来研究需进一步明确不同近视亚型的机制差异,优化治疗方案的安全性和长期疗效,促使 AREG 有望为近视的防治提供新的靶点。

**2.5 糖尿病视网膜病变** AREG 在视网膜疾病方向的研究揭示了其在增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 等复杂眼病中的潜在作用。Zaiss 等<sup>[40]</sup>阐述了 AREG 在免疫微环境中的枢纽作用,研究表明 AREG 可由视网膜 Müller 细胞在缺氧刺激下分泌,通过 EGFR/STAT3 通路激活小胶质细胞,促进其向抗炎表型极化,进而抑制炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的释放,减轻糖尿病视网膜病变中的神经炎症损伤。

AREG 在糖尿病视网膜病变中的潜在作用尚存争议,

Bilgin 等<sup>[41]</sup>通过检测 33 例 PDR 患者与 31 例非糖尿病对照者的玻璃体样本,发现 AREG 水平 ( $23.55 \pm 5.81$  pg/mL vs  $26.76 \pm 9.20$  pg/mL,  $P = 0.427$ ) 及颗粒蛋白前体 (Progranulin, PGRN) 水平 ( $13.78 \pm 3.87$  ng/mL vs  $15.85 \pm 5.93$  ng/mL,  $P = 0.459$ ) 在两组间均无显著差异,提示两者可能并非 PDR 的特异性生物标志物。这一阴性结果挑战了先前关于 AREG 通过 EGFR 通路促进细胞增殖及血管生成的假设,推测在 DR 进展中 AREG 的作用可能涉及其他机制。值得注意的是,研究纳入的 PDR 患者均处于需玻璃体切除的晚期阶段,未区分糖尿病病程、血糖控制水平或视网膜缺血程度,且样本量相对有限 ( $n = 33/31$ ),两组 AREG 均值差异方向相反 (PDR 组  $23.55$  pg/mL 略低于对照组  $26.76$  pg/mL),可能提示疾病晚期存在 AREG 耗竭或代偿性下调,抑或样本选择偏倚所致,而非 AREG 与 DR 的简单线性关联。这一阴性结果与 Zaiss 等<sup>[40]</sup>提出的 AREG 在缺氧早期通过 EGFR/STAT3 通路激活小胶质细胞的机制并不矛盾,可能反映了 AREG 在 DR 不同分期的动态变化特征。尽管该研究未能证实 AREG 与 PDR 的直接关联,但其阴性结果为后续研究提供了重要参考,需进一步探索 AREG 在糖尿病微血管病变中的时空特异性表达,以及与其他促血管生成因子的协同作用机制。

**2.6 眼部肿瘤** 关于 AREG 在眼部肿瘤中的作用机制是否呈现双向性,目前研究显示其作用可能具有背景依赖性,即在不同肿瘤类型、微环境或细胞状态下表现出促进或抑制肿瘤的双重效应。Seefried 等<sup>[42]</sup>研究揭示了 AREG 在黑色素瘤中的非典型功能,可通过核定位形式调控表观遗传修饰,增强肿瘤耐药性,核内 AREG 通过上调 JumonjiAT 丰富结合域 1B (JARID1B)、周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1A (P21/CDKN1A) 等分子,诱导由异染色质蛋白 1 $\beta$  (HP1 $\beta$ ) 与 SET 结构域分叉组蛋白赖氨酸甲基转移酶 1 (SETDB1) 介导的异染色质凝聚,以及组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸三甲基化 (H3K9me3) 和组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸三甲基化 (H3K4me3),促使细胞进入低增殖状态,从而增强对 B-Raf 激酶 (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF) 抑制剂的耐药性。基因敲除实验证实,降低 AREG 表达可使耐药细胞对治疗敏感性恢复,提示靶向核内 AREG 可能成为克服黑色素瘤耐药的新策略。Bikbov 等<sup>[43]</sup>开发的玻璃体注射帕尼单抗方案为靶向 AREG-EGFR 轴治疗眼内黑色素瘤提供了安全性验证。在转移性葡萄膜黑色素瘤的 I 期试验中,帕尼单抗玻璃体注射未引发眼内炎症或全身毒性,且通过抑制 AREG 介导的 EGFR/ERK 核易位显著降低肿瘤细胞增殖指数。其验证的 EGFR 抑制剂眼内给药安全性,为未来靶向 AREG-EGFR 轴治疗眼部肿瘤奠定了基础。

### 3 结论与展望

本文系统综述了 AREG 的基本特性及其在眼科疾病中的调控作用。AREG 在眼表、晶状体、视网膜及巩膜等眼部多组织中呈现普适性高表达特征,这种广泛分布的特性并非偶然,而是其成为多种眼病关键调控靶点的核心体现。从病理机制来看,AREG 可通过激活 EGFR 下游 PI3K/Akt、ERK1/2 及 STAT3 等信号通路,在 SS 相关干眼中驱动上皮异常增厚与慢性炎症级联反应,在角膜损伤后介导免疫-上皮协同修复,在紫外线诱导的白内障中促进

晶状体上皮细胞异常增殖,在近视进展中通过视网膜-巩膜信号轴调控眼轴延长,还能在糖尿病视网膜病变中调节小胶质细胞极化、在眼部肿瘤中参与表观遗传修饰介导的耐药性形成。AREG 在不同眼病中发挥的“双刃剑”作用,进一步印证了其作为跨疾病靶点的核心地位:既能参与眼组织损伤后的修复进程,也可在微环境异常时推动病理改变。这一普适性高表达与多效性调控的特点提示研究者在后续研究中需要更多关注或开展 AREG 聚焦于某种眼病的深度机制研究,如明确 AREG 在不同近视亚型中的时空特异性表达模式,探索其在葡萄膜炎等未深入研究眼病中的调控网络,解析核内 AREG 在眼部肿瘤耐药中的具体分子机制等。未来可基于 AREG 在眼科疾病中的“双刃剑”调控作用,开发如抗体阻断、基因编辑等的靶向抑制或激活策略。值得注意的是,AREG 在组织修复与病理进展中的角色转换取决于微环境状态与表达水平,这提示临床转化需精确界定干预的安全窗口期,既要在病理阶段有效抑制 AREG 过度激活,又需在损伤修复期保留其生理性表达,在此基础上实现 AREG 在眼科诊疗中精准干预治疗,这也将推动各类眼科疾病的机制研究向临床实践转化的应用发展。

**利益冲突声明:** 本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 陶云鹤初稿撰写,文献检索,论文修改;李玉娟论文选题与修改;郭滨、殷学伟选题指导,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] 王政,王祖义. 人类双调蛋白在恶性肿瘤中的研究进展. 河南外科学杂志, 2019,25(6):156-159.
- [2] Haubrich J, Zwier JM, Charrier-Savourin F, et al. Different EGF-induced receptor dimer conformations for signaling and internalization. *Faseb J*, 2024,38:e23356.
- [3] Zhang YT, Zhou C, Xie Q, et al. Nanotechnology revolutionizing osteosarcoma treatment: Advances in targeted kinase inhibitors. *Nanotechnol Rev*, 2025,14:20250147.
- [4] She M, Li T, Shi WQ, et al. AREG is involved in scleral remodeling in form-deprivation myopia via the ERK1/2-MMP-2 pathway. *Faseb J*, 2022,36(5):e22289.
- [5] Lim M, Kim T, Kim H, et al. Esophageal ILC2s mediate abnormal epithelial remodeling in eosinophilic esophagitis via Areg-EGFR signaling. *Cell Mol Immunol*, 2025,22(1):97-110.
- [6] Kim TR, Son B, Lee CG, et al. Amphiregulin in fibrotic diseases and cancer. *Int J Mol Sci*, 2025,26(14):6945.
- [7] Sisto M, Lisi S. Amphiregulin and fibrosis: existing evidence and future directions. *Int J Mol Sci*, 2025,26(16):7678.
- [8] Kim MJ, Ha SJ, So BR, et al. NADPH oxidase and epidermal growth factor receptor are promising targets of phytochemicals for ultraviolet-induced skin carcinogenesis. *Antioxidants*, 2021,10(12):1909.
- [9] Kimura H, Fischer WH, Schubert D. Structure, expression and function of a schwannoma-derived growth factor. *Nature*, 1990,348(6298):257-260.
- [10] Shen C, Fan XP, Mao YY, et al. Amphiregulin in lung diseases: a review. *Medicine*, 2024,103(8):e37292.
- [11] 贾文婷,陈国福,张雪鹏,等. ADAM17-shRNA 转染的 BMSCs 对乳腺癌移植瘤 ADAM17、EGFR 和 Ki-67 的影响. 安徽医科大学学报, 2018,53(4):589-595.
- [12] 朱可馨,王冰,王志成. 解离素-金属蛋白酶 17 活性调控机制的研究进展. 安徽医科大学学报, 2014,49(8):1185-1188.

- [13] Sahin U, Weskamp G, Kelly K, et al. Distinct roles for ADAM10 and ADAM17 in ectodomain shedding of six EGFR ligands. *The Journal of cell biology*, 2004, 164(5): 769-779.
- [14] Sisto M, Lisi S. Updates on Inflammatory Molecular Pathways Mediated by ADAM17 in Autoimmunity. *Cells*, 2024, 13(24): 2092.
- [15] Nordgren TM, Heires AJ, Bailey KL, et al. Docosahexaenoic acid enhances amphiregulin - mediated bronchial epithelial cell repair processes following organic dust exposure. *Am J physiol Lung cell Mol physiol*, 2018, 314(3): L421-L431.
- [16] Dong L, Shi XH, Kang YK, et al. Amphiregulin and ocular axial length. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(3): e460-e470.
- [17] Bryant P, Noé F. Structure prediction of alternative protein conformations. *Nat Commun*, 2024, 15: 7328.
- [18] Azimzadeh Irani M. Role of glycosylation in EGFR ectodomain interactions: a molecular dynamics study. Nanyang Technological University, 2017.
- [19] Sun Q, Zhao Z. Peptide hormones as tumor markers in clinical practice. *Enzymes*, 2017, 42: 65-79.
- [20] Gephart JD, Singh B, Higginbotham JN, et al. Identification of a novel mono - leucine basolateral sorting motif within the cytoplasmic domain of amphiregulin. *Traffic*, 2011, 12(12): 1793-1804.
- [21] Shao Q, Zhu WL. Ligand binding effects on the activation of the EGFR extracellular domain. *Phys Chem Chem Phys*, 2019, 21(15): 8141-8151.
- [22] Chen LR, Yan T, Huang DT, et al. Stereoselectivity of *in vivo* processes and bioactivity of farrerol enantiomers. *Molecules*, 2025, 30(9): 2038.
- [23] Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, et al. Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res*, 2003, 77(1): 17-26.
- [24] Sisto M, Lisi S, Lofrumento DD, et al. Expression of pro-inflammatory TACE - TNF -  $\alpha$  - amphiregulin axis in Sjögren's syndrome salivary glands. *Histochem Cell Biol*, 2010, 134(4): 345-353.
- [25] Wang L, Wang LL, Zhang H, et al. AREG mediates the epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells *via* the EGFR/ERK/NF- $\kappa$ B signalling pathway. *Oncol Rep*, 2020, 43(5): 1558-1568.
- [26] Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*, 2021, 33(3): 127-148.
- [27] Deepu V, Rai V, Agrawal DK. Quantitative assessment of intracellular effectors and cellular response in RAGE activation. *Arch Intern Med Res*, 2024, 7(2): 80-103.
- [28] Yan D, Yu F, Chen LB, et al. Subconjunctival injection of regulatory T cells potentiates corneal healing *via* orchestrating inflammation and tissue repair after acute alkali burn. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(14): 22.
- [29] Xu QX, Long QL, Zhu DX, et al. Targeting amphiregulin (AREG) derived from senescent stromal cells diminishes cancer resistance and averts programmed cell death 1 ligand (PD - L1) - mediated immunosuppression. *Aging Cell*, 2019, 18(6): e13027.
- [30] Fang F, Tingxi A, Chen JZ, et al. Therapeutic potential of regulatory T cells for stem cell regulation: Insights from Treg-mediated enhancement of limbal stem cell functions. *iScience*, 2025, 28(5): 112515.
- [31] Ko JH, Kim HJ, Jeong HJ, et al. Mesenchymal stem and stromal cells harness macrophage - derived amphiregulin to maintain tissue homeostasis. *Cell Rep*, 2020, 30(11): 3806-3820.e6.
- [32] Varanasi SK, Rajasagi NK, Jaggi U, et al. Role of IL-18 induced Amphiregulin expression on virus induced ocular lesions. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(6): 1705-1715.
- [33] Seitz B, Langenbacher A. Intraocular lens calculations status after corneal refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*, 2000, 11(1): 35-46.
- [34] Nakayama H, Fukuda S, Matsushita N, et al. Human antigen R-mediated mRNA stabilization is required for ultraviolet B - induced autoinduction of amphiregulin in keratinocytes. *J Biol Chem*, 2013, 288(15): 10338-10348.
- [35] 宋惠欣, 李少玉, 蒋文君, 等. 玻璃体内注射双调蛋白抗体对透镜诱导型近视豚鼠屈光度、眼轴长度及视网膜中双调蛋白表达的影响. *眼科新进展*, 2018, 38(7): 606-610.
- [36] Jiang WJ, Song HX, Li SY, et al. Amphiregulin antibody and reduction of axial elongation in experimental myopia. *eBioMedicine*, 2017, 17: 134-144.
- [37] 李少玉, 蒋文君, 毕宏生. 高度近视相关基因的研究进展. *眼科新进展*, 2017, 37(5): 488-491.
- [38] Wong CW, Yanagi Y, Tsai ASH, et al. Correlation of axial length and myopic macular degeneration to levels of molecular factors in the aqueous. *Sci Rep*, 2019, 9: 15708.
- [39] Dong L, Zhang RH, Wu HT, et al. Intravitreal short-hairpin RNA attenuated adeno-associated virus-induced knockdown of amphiregulin and axial elongation in experimental myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(4): 11.
- [40] Zaiss DMW, Gause WC, Osborne LC, et al. Emerging functions of amphiregulin in orchestrating immunity, inflammation, and tissue repair. *Immunity*, 2015, 42(2): 216-226.
- [41] Bilgin B, Guler M, Cicek H, et al. Searching for biomarkers in proliferative diabetic retinopathy: amphiregulin and progranulin. *Medeni Med J*, 2022, 37(4): 327-331.
- [42] Seefried F, Haller L, Fukuda S, et al. Nuclear AREG affects a low-proliferative phenotype and contributes to drug resistance of melanoma. *Int J Cancer*, 2022, 151(12): 2244-2264.
- [43] Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Holz FG, et al. Intravitreal panitumumab and myopic macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2024, 108(6): 859-864.