

生长因子在近视发病及发展中作用的研究进展

史德龙¹, 吴建峰², 李国平¹, 毕宏生²

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81303031, 81173440); 国家科技支撑计划项目 (No. 2015BAI04B04); 卫生行业科研专项 (No. 201302015); 山东省科技发展计划 (No. 2014GGH219004)

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, 山东省施尔明眼科医院

作者简介: 史德龙, 在读硕士研究生, 研究方向: 屈光不正及白内障。

通讯作者: 毕宏生, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 教授, 研究方向: 屈光不正及白内障. hongshengbi@126.com

收稿日期: 2016-02-16 修回日期: 2016-06-03

Research progress of growth factors in the pathogenesis and developments of myopia

De-Long Shi¹, Jian-Feng Wu², Guo-Ping Li¹, Hong-Sheng Bi²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81303031, 81173440); National Sci-Tech Support Plan Project (No. 2015BAI04B04); Scientific Special Expenditure Project for Health Industry (No. 201302015); Science and Technology Development Project of Shandong Province (No. 2014GGH219004)

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Shierming Eye Hospital, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Hong-Sheng Bi. Shierming Eye Hospital, Jinan 250002, Shandong Province, China. hongshengbi@126.com

Received: 2016-02-16 Accepted: 2016-06-03

Abstract

• Myopia is one of the most popular eye diseases all over the world. The development of the current understanding of its mechanism is still limited. Many studies indicated that the growth factors closely related to eye development and myopia. Some growth factors with biological activity, such as transforming growth factor (TGF), fibroblast growth factor (FGF) and epidermal growth factor (EGF), have an impact on scleral thickness variation, the regulation of the development of myopia and so on, which plays a non-negligible role in the pathogenesis of myopia. In this paper, the function of various growth factors in myopia will be reviewed.

• KEYWORDS: myopia; growth factor; sclera; retina

Citation: Shi DL, Wu JF, Li GP, et al. Research progress of growth factors in the pathogenesis and developments of myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(7):1273-1275

摘要

近视是患病率最高的眼科疾病之一, 目前对其发生发展机制的认识仍然有限。许多研究发现, 生长因子与眼球发育和近视发病密切相关。一些具有生物学活性的生长因子, 如转化生长因子 (TGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、表皮生长因子 (EGF) 等分别具有影响巩膜厚度变化和调控近视发生发展等功能, 在近视发病过程中起着不可忽略的作用, 本文将对此进行综述。

关键词: 近视; 生长因子; 巩膜; 视网膜

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.7.16

引用: 史德龙, 吴建峰, 李国平, 等. 生长因子在近视发病及发展中作用的研究进展. 国际眼科杂志 2016;16(7):1273-1275

0 引言

生长因子是具有刺激细胞生长活性的细胞因子, 是通过与特异的、高亲和力的细胞膜受体结合来调节细胞生长与其他细胞功能的多效应的多肽类物质。许多临床与实验研究均证实, 生长因子具有调控眼球生长、加快恢复神经系统功能等诸多功能。本文将就在近视发生发展以及巩膜重塑当中起重要作用的生长因子作一综述。

1 转化生长因子

转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 是以多肽的形式存在的两类生长因子, 即 TGF- α 和 TGF- β 。TGF- α 主要由表皮细胞、脑细胞和巨噬细胞产生, 主要作用是诱导发育上皮。TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) 是一种蛋白质, 具有许多功能, 主要是影响多种细胞的生长、分化、细胞凋亡及免疫调剂。在近视发生发展过程当中起主要作用的是 TGF- β 。目前, 在人类的视网膜以及巩膜当中都检测到了 TGF- β 三种亚型的存在, 其中在视网膜的双极细胞、无长突细胞、神经节细胞中以 TGF- β 1 和 TGF- β 3 为主, 而 TGF- β 2 主要分布在无长突细胞、神经节细胞中。在巩膜组织当中, 三者的分布则比较平均^[1]。

Hu 等^[2]发现 TGF- β 1 能够通过提高自身活性、打破基质金属蛋白酶及其抑制剂的平衡来增加巩膜厚度, 最终防止胶原纤维的降解。Chen 等^[3]对两周龄豚鼠进行负透镜诱导的过程中发现, 巩膜成纤维细胞中 TGF- β 2 的活性在巩膜后极部开始上升并表达强烈, 其他部分表达较缓和。随着诱导时间的延长, TGF- β 2 在巩膜成纤维细胞中各部的表达趋于平稳。相反, bFGF 在巩膜成纤维细胞各部的表达均有下降。这一发现提示 TGF- β 2 在调控后极部巩膜生长方面起着关键作用。左韬等^[4]用不

同浓度的 TGF- β 2 对大鼠巩膜成纤维细胞进行干预时发现,TGF- β 2 能够明显促进细胞的增殖,使巩膜变厚,并且呈量效关系;同时也发现,形觉剥夺能够造成巩膜组织中 TGF- β mRNA 及蛋白表达水平下降^[5]。另有研究表明,高度近视患者玻璃体腔中 TGF- β 2 含量显著低于非高度近视患者;李雯琳等^[6]发现近视患者血中 TGF- β 2 的含量明显高于正常人;Jia 等^[7]发现不同程度近视患者房水中 TGF- β 2 的含量与眼轴长度呈明显的正相关关系。从上述研究结果中我们发现 TGF- β 可能通过改变巩膜成纤维细胞排列增殖而参与近视的发生和发展;其中, TGF- β 2 对巩膜的影响作用可能远远大于 TGF- β 1;近视的发生会直接或间接的促使 TGF- β 在巩膜成纤维细胞中的表达上升;TGF- β 家族可能通过改变巩膜厚度来影响近视发展。邹悦等^[8]发现 RPE 细胞是眼内近视信号因子 TGF- β 2 的重要来源,胰岛素可以通过促进 RPE 细胞增殖并分泌 TGF- β 2 进行信号传递,促进近视发生。上述研究为在临床当中探究近视发生发展的机制提供了重要的理论依据。

2 成纤维细胞生长因子

成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 也是一种多肽,主要由下丘脑和垂体分泌,分为酸性和碱性两种类型,主要功能是促进成纤维细胞中胚层细胞的生长以及有丝分裂,并且可以刺激血管形成,在肢体组织创伤愈合以及表皮修复中起着重要作用。由于碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)对肝素有很高的亲和力,故又命名为肝素结合生长因子。b-FGF 能够促进有丝分裂,存在于基底膜和血管的内皮下细胞外基质,在巩膜、视网膜以及脉络膜内皮细胞当中都检测到了 b-FGF 在 mRNA 和蛋白水平的表达,因而 b-FGF 被认为可能是调控近视的重要因素之一。Rohrer 等^[9]发现 bFGF 和 TGF- β 在调控眼球生长发育过程中的作用是相反的,即 TGF- β 是一种能够促进近视发生发展的生长因子,而 bFGF 能够抑制 TGF- β 的表达。左韬等^[4]发现 b-FGF 的表达水平随大鼠眼睑缝合时间的延长而递减。Ritchey 等^[10]使用不同剂量的 IGF-1 和 FGF-2 混合物对鸡的眼部进行玻璃体腔注射,发现巩膜、玻璃体以及前后房深度都发生了显著变化(巩膜成纤维细胞增殖、晶状体厚度增加及前房深度下降),提示成纤维细胞生长因子与巩膜重塑及近视发展相关联。李雯琳等^[6]发现近视患者血液中 b-FGF 含量明显低于正常人。杨先等^[11]通过对 FGF10 基因 rs399501 位点的研究发现,FGF10 基因 rs399501 位点基因型 GG、等位基因 G 与中国汉族人群高度近视高度相关,FGF10 基因可能参与了高度近视发生发展。综上所述,FGF 可能具有抑制巩膜过度生长进而抑制近视发展的作用,它的作用与 TGF 相反,其作用机制可能通过特异的影响巩膜组织中相关受体的活性实现的。

3 表皮生长因子

表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)是一种多功能的生长因子,由 53 个氨基酸残基组成,具有强烈的促分裂作用,并能够作用于体内外多种组织细胞。EGF 能够结合应答细胞表面的特异受体并使之激活,被激活的受体能够结合具有不同信号序列的蛋白,进行信号转导,进而在翻译水平上对蛋白质的合成起调节作用。此外,EGF 还可以使细胞内 DNA 拓扑异构酶活性提高,也可以加强一些与增殖有关的基因表达,如 fos、myc 等。

闫峰等^[12]发现 EGF 是促进人视网膜色素上皮细胞增生和移行的重要因素之一;Barathi 等^[13]则发现 EGF 可以促进巩膜成纤维细胞的增殖和分化;Zhang 等^[14]发现 EGF 可以通过改变 STAT3 的活性来影响近视的发展,也可通过肝细胞生长因子及其受体 c-Met 共同调节视网膜色素上皮细胞的增殖与损伤修复^[15]。郑瑾等^[16]发现 EGF 对大鼠巩膜成纤维细胞有明显的促增殖作用,呈剂量相关性。综上,研究已证明 EGF 是视网膜-巩膜信号通路当中调控巩膜重塑的重要影响因子,它通过影响通路中相关因子的活性促进视网膜色素上皮细胞和巩膜细胞的增殖。

4 胰岛素样生长因子

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)是一类多功能细胞增殖调控因子。主要作用是促进细胞的分化、增殖和个体的生长发育。IGFs 家族的组成主要是两种低分子多肽(IGF-I、IGF-II)、两类特异性受体及六种结合蛋白。IGFs 的生物学功能并不只局限于刺激有丝分裂,还能够加强分化功能的表达。而在不同的组织,不同的生长发育期,IGF-I 和 IGF-II 的功能和表达水平都是有差异的。

Penha 等^[17]在对小鸡的透镜诱导中发现,视网膜以及脉络膜含有最易被发现的胰岛素受体转录物,脉络膜和巩膜组织中的胰岛素受体以及生长因子浓度均有提高。田军等^[18]发现形觉剥夺使豚鼠遮盖眼后极部巩膜 IGF-I/IGF-II mRNA 表达升高,IGFs 参与了豚鼠形觉剥夺性近视形成中巩膜重塑的过程。邓志宏等^[19]通过研究表明透镜诱导可以使小鸡眼轴变长,屈光度增加,而与此同时,后极部巩膜 IGF-IR mRNA 的表达水平逐渐升高。但在临床研究当中,Miyake 等^[20]在对 1339 例日本高度近视患者调查后发现无法证明 IGF-1 与高度近视有显著关系。Zhuang 等^[21]对 822 例不同近视程度的中国患者运用气相色谱仪进行对比试验时发现,IGF-1 能够在一定程度上调控近视的发生发展,但效果并不显著。Tang 等^[22]发现反义寡核苷酸的注入能够促进豚鼠视网膜 IGF-2 浓度的提升,并且随剂量的增加而变化,这一发现可能用于日后的近视治疗。吕秀芳等^[23]发现近视儿童眼轴长度与血清 IGF-1、IGFbp-3 浓度呈正相关;血清 IGF-1 浓度与 IGFbp-3 浓度呈正相关。总之,虽然在实验研究中发现 IGF 对巩膜重塑有促进作用,但在临床研究中还没有发现两者存在确切关系。

5 神经生长因子

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是一类神经细胞生长调节因子,主要作用是调控中枢及周围神经元的发育、分化、生长、再生和功能特性的表达,包含 α 、 β 、 γ 三个亚单位,活性区是 β 亚单位,是由两个 118 个氨基酸组成的单链通过非共价键结合而成的二聚体。NGF 通过自分泌或旁分泌的方式调节神经营养受体 TrkA/NGFR 和 p75NTR(p75 pan-neurotrophin receptor)的表达,调控成纤维细胞、炎症及免疫等细胞活性以及凋亡,参与组织创伤-修复和组织重塑的病理生理过程。王应飞等^[24]发现神经生长因子广泛存在于人和动物体内,感觉神经元的存活和神经纤维生长均依赖于 NGF 的营养,还有在个体发育期间增加分支及保护分化后神经元的特殊功能,能够增加感觉神经肽基因的表达,抑制豚鼠形觉剥夺性近视视网膜细胞的凋亡。左韬等^[4]通过研究发现 NGF

能够促进大鼠巩膜成纤维细胞的增殖,并呈量效关系,驱动细胞进入在 G2、M 期,进而影响巩膜重塑和调控近视的发生发展。

6 肝细胞生长因子

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)是重要的抗纤维化因子,能刺激多种上皮和内皮细胞进行有丝分裂、运动,在组织器官损伤修复、形态发生和肿瘤转移过程中发挥重要作用。Li 等^[25]发现透镜诱导后豚鼠巩膜后极部 HGF 以及 MMP-2 浓度显著提高,并且伴随巩膜变薄以及眼轴的变长,表明 HGF 可能通过调控 MMP-2 的浓度来促进近视的发生发展。仝春梅^[26]发现透镜诱导豚鼠实验性近视眼视网膜色素上皮细胞中 HGF 无论在转录水平还是在蛋白表达上都有显著增高,HGF 可能通过这种间接的方式参与实验性近视眼的形成。

7 其他生长因子

除上述主要的生长因子以外,还有一些生长因子可能参与了近视的发生发展。Namba 等^[27]通过 PCR 实验证实血小板衍生因子(PGDF)可以直接或间接增加角膜和巩膜基质,从而对近视的发生产生影响;白细胞介素(IL),集落刺激因子(CSF)等生长因子也都可以部分影响或诱导近视的发生,而这些二级生长因子是通过什么样的机制来调控近视的发生发展,还有待进一步探索和发现。

8 小结

对生长因子的研究有助于加深对近视发病机制认识,进而可能有助于指导近视的干预和治疗。上述的几种生长因子在近视形成中具有重要作用,但生长因子与近视的发生发展的确切关系仍未完全阐明,如生长因子在细胞信号通路中发挥作用的机制等问题还有待深入研究。此外,生长因子在近视治疗中也具有一定的应用前景,如何利用其防治近视也将是今后研究的重点方向之一。

参考文献

- Mthis U,Schaeffel F. Transforming growth factor-beta in the chicken fundallayers: An immunohistochemical study. *Exp Eye Res* 2010; 90(6):780-790
- Hu J, Cui D, Yang X, et al. Bonemrphogenetic protein-2: a potential regulator in scleral Remodeling. *Mol Vis* 2008; 14(5):2373-2380
- Chen BY, Wang CY, Chen WY, et al. Altered TGF-β2 and bFGF expression in scleral desmocytes from an experimentally-induced myopia guinea pig model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(4):1133-1144
- 左韬, 马贤德, 张祝强, 等. bFGF、TGF-β、NGF、IGF-I 对大鼠巩膜成纤维细胞增殖影响实验研究. *辽宁中医药大学学报* 2014; 16(9):13-16
- 左韬, 马贤德, 张祝强, 等. 形觉剥夺性近视模型大鼠巩膜组织中 bFGF、TGF-β mRNA 及蛋白表达规律的实验研究. *辽宁中医杂志* 2014; 41(9):2001-2004
- 李雯霖, 何爱群, 卓晓, 等. 碱性成纤维细胞生长因子和转化生长因子-β 与病理性近视的相关研究. *中国医药科学* 2015; 5(10):192-194
- Jia Y, Hu DN, Zhou J. Human aqueous humor levels of TGF-β2: relationship with axial length. *Biomed Research International* 2014; 2:2585-2591

- 8 邹悦, 吴梦竹, 王丰, 等. 胰岛素对人 RPE 细胞增殖及转化生长因子-β2 分泌的影响. *国际眼科杂志* 2013; 13(4):663-666
- 9 Rohrer B, Stell WK. Basic fibroblast growth factor (bFGF) and transforming growth factor beta (TGF-beta) actsstopandgo signalsto modulate postnatal ocular growth in the chicken. *Exp Eye Res* 1994; 58(5):553-561
- 10 Ritchey ER, Zelinka CP, Junhua T, et al. The combination of IGF1 and FGF2 and the induction of excessive ocular growth and extreme myopia. *Exp Eye Res* 2012; 99(6):1-16
- 11 杨先, 赵桂秋, 管洪在, 等. FGF10 基因 rs399501 位点与中国汉族人群高度近视相关性. *青岛大学医学院学报* 2013; 49(6):500-502
- 12 闫峰, 惠延年, 王雨生, 等. 表皮生长因子对人视网膜色素上皮细胞增生及移行的影响. *眼科新进展* 2004; 24(6):417-421
- 13 Barathi VA, Weon SR, Beuerman RW. Expression of muscarinic receptors in human and mouse sclera and their role in the regulation of scleral fibroblasts proliferation. *Mol Vis* 2009; 15(10):1277-1293
- 14 Zhang SS, Liu MG, Kano A, et al. STAT3 activation in response to growth factor sorcy to kines participates in retina precurs or proliferation. *Exp Eye Res* 2005; 81(1):103-115
- 15 Xu KP, Yu FS. Cross talk between c-Metand epidermal growth factor recept or during retinal pigment epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(5):2242-2248
- 16 郑瑾, 余振钰, 周国民. EGF 与 bFGF 对体外大鼠巩膜成纤维细胞增殖的影响. *复旦学报(医学版)* 2006; 33(3):301-304
- 17 Penha AM, Schaeffel F, Feldkaemper M. 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(6):1436-1448
- 18 田军, 吕勇, 王素萍. 豚鼠形觉剥夺性近视眼后极部巩膜 IGF-I/IGF-II mRNA 的表达. *中国斜视与小儿眼科杂志* 2014; 22(4):5-8
- 19 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. *国际眼科杂志* 2006; 6(1):929-931
- 20 Miyake M, Kenji Y, Hideo N, et al. Insulin-like growth factor I is not associated with high myopia in a large Japanese cohort. *Mol Vis* 2013; 19(10):1074-1081
- 21 Zhuang W, Yang P, Li Z, et al. Association of insulin-like growth factor-1 polymorphisms with high myopia in the Chinese population. *Mol Vis* 2012; 18(70):634-644
- 22 Tang RH, Tan J, Deng ZH, et al. Insulin-like growth factor-2 antisense oligonucleotides inhibits myopia by expression blocking of retinal insulin-like growth factor-2 in guinea pig. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40(5):503-511
- 23 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
- 24 王应飞, 张金嵩. 神经生长因子在豚鼠形觉剥夺性近视中的作用. *医药论坛杂志* 2010; 31(21):20-22
- 25 Li XJ, Yang XP, Wan GM, et al. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor c-Met in lens-induced myopia in guinea pigs. *Chin Med J* 2013; 126(23):4524-4527
- 26 仝春梅. 豚鼠实验性近视眼视网膜色素上皮细胞 HGF 表达变化及钙离子的研究. *河北医科大学* 2009
- 27 Namba N, Yoshiko K, Koichi N, et al. Association of PDGF-BB-induced thrombomodulin with the regulation of inflammation in the corneal and scleral stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(11):5460-5469