

胰岛素样生长因子系统与角膜疾病关系的研究进展

张静 综述 周庆军 谢立信 审校

山东省眼科研究所 山东第一医科大学附属青岛眼科医院, 青岛 266071

通信作者: 谢立信, Email: lixin_xie@hotmail.com

【摘要】 近年来,对胰岛素样生长因子(IGF)系统研究的越来越深入。除了其经典的调节细胞增生和分化、增强代谢活性、抗细胞凋亡、促细胞生存的作用外,IGF 系统在肿瘤生长、细胞自噬、长寿与衰老、氧化应激方面的作用更成为当今研究的热点。针对 IGF 信号通路中相应靶点的药物也逐渐进入试验阶段。本文简要概括了 IGFs 及其主要信号通路在生长发育和疾病发生中的重要作用,对该系统成分与角膜疾病关系及应用现状进行综述,探讨其存在的问题和前景。

【关键词】 胰岛素样生长因子-1; 胰岛素样生长因子-1 受体; 胰岛素样生长因子结合蛋白; 胰岛素受体底物; 角膜疾病

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 03. 015

Advances in the relationship between insulin-like growth factor system and corneal diseases

Zhang Jing, Zhou Qingjun, Xie Lixin

Shandong Eye Institute, Qingdao Eye Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Xie Lixin, Email: lixin_xie@hotmail.com

【Abstract】 Recently, an increasing number of studies on the insulin-like growth factor (IGF) system have been conducted. In addition to its well-known regulation of cell proliferation and differentiation, enhanced metabolic activity, anti-apoptosis, and promotion of cell survival, the role of IGF in tumor growth, autophagy, longevity and aging, and oxidative stress has become a hot spot. Drugs targeting IGF signaling pathways are also progressing into the clinical experimental phase. This article summarized the important role of IGFs and its major signaling pathways in the growth and development, their relationship with the corneal diseases, and discussed the related problems and prospects.

【Key words】 Insulin-like growth factor-1; Insulin-like growth factor-1 receptor; Insulin-like growth factor binding proteins; Insulin receptor substrate; Cornea diseases

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 03. 015

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)系统隶属于胰岛素/松弛素超家族,该超家族作为一组结构与功能相似的蛋白质,在体内所发挥的功能具有交叉影响^[1]。近年来,随着对 IGFs 作用机制的深入研究,除了经典的调节细胞增生和分化、增强代谢活性、抗凋亡、促生存的作用外,其在肿瘤生长、细胞自噬、长寿与衰老、氧化应激方面的作用更成为当今研究的热点。

1 IGF 系统的概述

IGF 系统主要由 IGF-1 和 IGF-2 及其 2 种受体、多种 IGF 结合蛋白(IGF binding proteins, IGFbps)和 IGFbps 蛋白酶(包括激肽释放酶、组织蛋白酶、基质金属蛋白酶等)组成。IGF-2 被认为在胚胎发育过程中起重要作用,其在体内的作用途径主要通过 IGF-1 受体(IGF-1 receptor, IGF-1R),因此目前的研究重点集中于 IGF-1。IGF-1/2 的合成受生长激素和营养素的调节,

从而提供了一个生物体的代谢需求与生长反应相协调的整合信号。只有游离的 IGF-1/2 才能与受体结合从而发挥生物学效应。哺乳动物循环系统中游离的 IGF-1/2 小于 1%,其余均与 IGFbps(1~16)结合,既保护 IGF-1/2 不被蛋白酶水解,又阻止其发挥生物学效应,进而形成 IGF-1/2 的储备库。IGFBP3 在血清中较丰富,结合了超过 75%的 IGFs,其他 IGFbps 结合少量的 IGFs。由于与 IGFs 亲和力更低,IGFBP7~16 又被称为 IGFbps 相关蛋白(IGFBP-related protein, IGFBP-rP)。

IGF-1 和胰岛素(Insulin, Ins)的同源性达 45%,两者的受体 IGF-1R 和胰岛素受体(Insulin receptor, IR)同属受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)家族,且可形成 IGF-1R/IR 杂合受体,因此 Ins 和 IGF-1 的信号通路被共称为 IIS 通路。IGF-1R 通过其内在的酪氨酸激酶活性,包括活化胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)和偶联到 G 蛋白激活多个途径。这些途径涉及经典的第二信使、磷酸化级联、脂质信号、

Ca²⁺ 瞬变、整合素系统、各种生长因子活化和基因表达。简而言之,IGF-1 不仅有其自身直接的生物学作用,还可为下游大量的信号通路提供活化组分,从而“活化”众多反应。

2 IGF-1 系统在生长发育和疾病发生中的重要作用

IGF-1 最早因其强大而全面的促生长作用而被称为生长介素。由于肿瘤组织高表达 IGF-1,因此 IGF-1R 抗体被用于肿瘤治疗,且已进入临床试验阶段^[2];其他针对 IGFs 轴的抗肿瘤药物也被日渐重视^[3]。由于与胰岛素具有同源性,IGF-1 具有重要的调节糖和脂类代谢的作用,被认为与糖尿病和肥胖的发病密切相关^[4]。2003 年,敲除 *IGF-1R* 基因的杂合小鼠显示出强大的抗氧化应激能力和更长的寿命,因此,IGF-1R 被认为是哺乳动物寿命中枢调节剂^[5]。随后大量 IGF-1 信号通路与长寿和衰老之间关联性的研究逐渐展开^[6]。正是由于 IGF-1 系统与长寿、衰老、氧化应激的直接关系,许多年龄相关性疾病(糖尿病、阿尔茨海默病、心血管疾病等)的研究也逐渐转向 IGF-1 系统^[7-9]。2016 年诺贝尔生理学或医学奖的颁发使细胞自噬成为研究热点,而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径是调控细胞自噬的主要途径,其可经上游 IGF-1R 活化 PI3K/Akt/mTOR 通路发挥作用^[10]。正是由于 IGF-1 系统如此多样而重要的作用,其他关于炎症反应和免疫调节的研究也逐步将焦点聚集至此^[11-13],IGF-1 系统已成为当今生物医学领域研究的主要关注点。

3 IGF-1 系统与角膜疾病治疗的研究现状

眼部各组织中均能检测到 IGF-1 系统的相关成员。IGF-1 系统具有强大的促生长能力,利用这一能力可促进角膜损伤的上皮和神经修复,同时拮抗这一能力可以用于治疗角膜新生血管。目前,在治疗角膜上皮损伤和抗角膜新生血管这 2 个方面已经有了临床试验阶段的药物,其他方面的治疗尚在探索阶段。

3.1 角膜上皮损伤治疗

机体损伤后 IGF-1 表达水平上调,提示了 IGF-1 系统在损伤修复过程中具有重要作用。IGF-1 可促进人角膜上皮细胞的增生、迁移并抑制其凋亡^[14-15]。IGF-1 含有 4 个结构域,其结构域的衍生肽段 SSSR (Ser-Ser-Ser-Arg) 与 P 物质在正常及高糖环境下对角膜上皮损伤的修复起协同促进作用,可通过 p38 MAPK 和 PI3K/Akt 途径诱导角膜上皮细胞迁移且没有 IGF-1 诱发角膜新生血管的不良作用^[16-17]。该衍生肽段 SSSR 已进入临床试验,在角膜上皮病变的治疗中取得了良好的效果。IGF-1 通过信号蛋白 shc 的磷酸化激活表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的信号通路^[18];IGFBP3 也可能通过鞘氨醇激酶 1 与生长因子受体活化的偶联增强 EGF 的信号传导^[19];IGFBPs 还可以与 EGF 受体(EGF receptor, EGFR)、纤连蛋白和玻连蛋白形成复合物^[19],从而可能参与角膜上皮损伤修复过程。

3.2 基于 IRS-1 和 IGFBPs 的抗角膜新生血管治疗

IGF-1 可以促进损伤的血管修复,IGFBP3 也在血管损伤中

起着保护作用^[20]。然而,长期血管损伤导致的缺血将诱发新生血管生成。损伤、炎症、免疫反应均可造成角膜新生血管形成。GS101 (gene-signal 101, Aganirsen[®]) 滴眼液是一种抑制 IGF-1/IGF-1R 下游主要通路 IRS-1 表达的反义寡核苷酸,并导致血管生成以及促炎生长因子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的下调;在多项临床试验中,GS101 减少了角膜新生血管的形成,促使已形成的新生血管退化,可降低病毒性角膜炎和角膜中央区新生血管引起的角膜移植风险^[21-22]。此外,IGFBP-rP1 可以通过 ERK 通路发挥抗新生血管的作用^[23]。IGFBP3 和 IGFBP5 在新生血管簇中表达增加,提示其可能参与新生血管的形成过程^[24]。

3.3 角膜神经末梢及三叉神经节损伤治疗

角膜神经对于角膜有重要的营养作用。IIS 通路可以促进神经细胞的存活,有助于神经细胞代谢和兴奋性的调控^[9]。IGF-1 衍生的小肽段已被开发用于治疗缺血性脑损伤和其他神经功能异常^[25]。研究发现,IGF-1 可增加角膜基质层神经和上皮分支神经密度,提高感觉神经纤维的传导速度,恢复感觉神经功能,减轻脱髓鞘改变^[26-27]。IGF-1 还可以通过促进树突状细胞中 PI3K/Akt 的信号传导,从而促进树突状细胞介导的角膜感觉神经纤维损伤后再生^[28]。针对这一作用,IGF-1 在糖尿病角膜病变和神经营养性角膜病变的治疗中有良好的应用前景^[29]。除此之外,IGFBPs 可以被神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的 γ 亚基(一种激肽释放酶)水解,从而协同 NGF 发挥生物学作用^[30]。IGFBP3 可为缺氧损伤的视网膜神经元提供保护^[31];IGFBP5 可降低运动轴突上 IGF-1R 与 IGF-1 的结合能力,其自身还具有诱导神经元凋亡的作用^[32-33];另外,多种 IGFBPs 在损伤的神经组织中上调,提示其可能发挥延长 IGF-1 的半衰期或将 IGF-1 转运至损伤部位以启动促生存信号传导的作用^[34];因此调节 IGFBPs 被认为是神经病变潜在治疗方法。

3.4 抗角膜基质纤维化

在角膜损伤愈合过程中可导致瘢痕形成,这一过程包括角膜细胞被转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)诱导激活为成纤维细胞,最终转化为表达平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)的肌成纤维细胞。肌成纤维细胞产生的收缩力是伤口闭合所必需的,因此它被认为是伤口愈合的中心环节。然而,过多的肌成纤维细胞将导致瘢痕形成,因此,在角膜损伤修复过程中调节肌成纤维细胞分化和增生至关重要。IGF-1 虽然具有促进肌成纤维细胞增生的作用,但并不会逆转其活化的表型^[35]。10 ng/ml 的 IGF-1 在体外可有效抑制 TGF- β /Smad 通路引起的人角膜成纤维细胞(human corneal fibroblasts, HCFs)纤维化,因此被认为可有效辅助抗纤维化治疗^[36]。此外,IGFBP3、IGFBP5、IGFBP-rp1、IGFBP-rp2 有促纤维化的作用^[37-39],而 IGFBP2 有抗纤维化的作用^[40],因此调节 IGFs 组分被认为是角膜抗纤维化的治疗策略之一。

3.5 角膜缘干细胞功能障碍治疗

各种原因造成角膜缘干细胞损伤或基质微环境异常时产

生的病理状态称为角膜缘干细胞功能障碍 (limbal stem cell deficiency, LSCD), 以角膜上皮结膜化为主要特征。临床上以继发性 LSCD 多见, 常发生于机械损伤或化学烧伤之后和 Stevens Johnson 综合征等。在机械损伤的小鼠角膜模型中, IGF-1 增强角膜缘细胞中 IGF-1R 的表达, 并诱导角膜缘干细胞分化为角膜细胞, 且不影响角膜缘干细胞增生; 与 IGF-1 相比, EGF 和成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 虽然支持角膜缘干细胞增生, 但对其分化没有任何影响, 其他因素也不影响角膜缘干细胞的分化或增生, 因而 IGF-1 被认为在角膜缘干细胞分化过程中起关键作用^[41]; IGF-1 治疗还可以通过阻断糖尿病角膜干/祖细胞表达的 Hes1 和角蛋白 19 来预防糖尿病小鼠的角膜缘干细胞功能下降^[26]。虽然目前关于 IGF-1 治疗 LSCD 的研究相对较少, 但其仍有望成为治疗 LSCD 的重要手段之一。

3.6 糖尿病性角膜病变

糖尿病造成的糖、脂代谢异常使得许多代谢产物, 如晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 异常沉积于角膜组织和角膜神经, 从而引起角膜一系列的功能异常。这一过程涉及到 IGF 系统参与的糖、脂代谢途径异常^[42-44]。最近的研究发现, AGEs 增强了许多细胞类型的自噬, 细胞似乎有可能通过自噬途径来清除 AGEs^[45]。IGF-1R 活化的 PI3K/Akt/mTOR 通路是哺乳动物调控细胞自噬的主要途径。另外, IGFBP3 和 IGFBP5 不仅与自噬密切相关, 且糖尿病患者泪液中的 IGFBP3 水平与角膜神经病变也密切相关^[46-48]; IGF-1 治疗增加了糖尿病小鼠角膜神经的密度^[26]。以上这些研究均提示, IGF 系统不仅与糖尿病性角膜病变的发病相关, 且可用于其监控和治疗。

3.7 其他角膜疾病治疗

随着对更多角膜疾病了解的深入, 这些研究越来越多地涉及到 IGF 系统。圆锥角膜是一种扩张性角膜病变, 患者角膜中 IGFBP3 和 IGFBP5 的表达下降至正常水平的 1/14~1/11, 其发病机制的研究也涉及到变态反应、揉眼、配戴角膜接触镜、屈光手术等损伤因素对疾病的诱发作用, 这一过程包括 IGF-1 和其信号通路下游的大量细胞因子水平改变^[36, 49-50]; 由于 IGF-1 系统和性激素及其受体密切相关^[51-52], 似乎可以用于解释圆锥角膜发病中的性别差异。IGF-1 可刺激角膜内皮中的 DNA 合成和细胞癌基因 c-fos 的表达, c-fos 与特定的 DNA 序列结合可启动细胞的增生和分化^[53], 因此未来可深入进行 IGF-1 系统用于角膜内皮功能失代偿治疗的研究。由于 IGF-1 抗炎、抗氧化应激、调节免疫、抗新生血管、抗纤维化的多种作用, 其在角膜炎症性疾病中的治疗作用也有待深入探索。

4 IGF 系统临床和基础研究前景

随着对 IGF 系统的深入研究, 人们逐渐认识到维持 IGF-1 的生理水平对生命活动至关重要, 因此对 IGF-1 的调控也从最初的抑制 IGF-1R 或 IRS 逐渐转向通过 IGFBPs 调控 IGF-1/IGF-1R 通路。通过对 IGFBPs 的深入研究可以更好地发挥 IGF-1 的有利作用并规避其不良作用。IGFBPs 本身可受营养

和激素变量的调节, 还与各种蛋白质相互作用, 从而不断协调 IGF-1R 信号传导以响应不断变化的代谢需求。IGFBPs 既有其结构上的相似性, 如 IGFBP1、2 均含整联蛋白识别序列, IGFBP1、3 均含有可被磷酸化的丝氨酸残基, IGFBP3、5、6 均含有肝素结合基序, IGFBP2、3、5、6 均含有核定位基序, 但也有各自的不同。因而, IGFBPs 在体内不同组织中的作用既有共性, 也有特性。另外, 除了前面提到的纤维蛋白原、玻连蛋白、EGFR 外, IGFBPs 还可以与纤溶酶、纤溶酶原、葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78)、 $\alpha 2$ 巨球蛋白、维甲酸 X 受体 α 及其二聚化配偶体 (包括视黄酸受体、维生素 D 受体和过氧化物酶体增殖物激活受体- γ) 等形成复合物^[19, 29], 又与 TGF- β 、TNF- α 、核转录因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 等重要的信号通路密切相关^[54-55], 从而调节它们参与的生物学反应或受其反馈调节。IGF 系统的复杂性虽增加了其研究的难度, 但也从侧面说明 IGF 系统在维持机体稳态中的重要作用。

在机体应激和损伤修复的情况下, IGF-1 系统水平上调, 而维持机体内 IGF-1 的低水平却有益于生命体的长寿^[5], 但 IGF-1 完全缺失却又导致生命体出生后发育停止或夭折^[56], 因此 IGFs 高效性和复杂性吸引着众多科学家投入长期的研究。

综上所述, 由于 IGF-1 系统在细胞增生、分化和疾病发生中的中心作用, 2009 年 *Nature* 杂志就将其酪氨酸激酶受体的全长结构称为蛋白质晶体学家的“Structures of desire”^[57]。深入了解 IGF-1 系统及其相关信号通路对于我们整体上把握角膜疾病的发病机制有着重要意义。由于角膜组织位于体表、无血管、相对免疫赦免的特点, 其作为一种相对简化的研究“模板”对其他各种疾病发病机制的研究具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bani D, Pini A, Yue SK. Relaxin, insulin and diabetes: an intriguing connection [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2012, 8 (5): 329-335. DOI: 10.2174/157339912802083487.
- [2] Gradishar WJ, Yardley DA, Layman R, et al. Clinical and translational results of a phase II, randomized trial of an anti-IGF-1R (Cixutumumab) in women with breast cancer that progressed on endocrine therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (2): 301-309. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0588.
- [3] Gao J, Chang YS, Jallal B, et al. Targeting the insulin-like growth factor axis for the development of novel therapeutics in oncology [J]. *Cancer Res*, 2012, 72 (1): 3-12. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0550.
- [4] Berryman DE, Glad CA, List EO, et al. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9 (6): 346-356. DOI: 10.1038/nrendo.2013.64.
- [5] Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice [J]. *Nature*, 2003, 421 (6919): 182-187. DOI: 10.1038/nature01298.
- [6] Mazucanti CH, Cabral-Costa JV, Vasconcelos AR, et al. Longevity pathways (mTOR, SIRT, Insulin/IGF-1) as key modulatory targets on aging and neurodegeneration [J]. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15 (21): 2116-2138. DOI: 10.2174/1568026615666150610125715.
- [7] Cubbon RM, Kearney MT, Wheatcroft SB. Endothelial IGF-1 receptor signalling in diabetes and insulin resistance [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27 (2): 96-104. DOI: 10.1016/j.tem.2015.11.009.

- [8] Higashi Y, Sukhanov S, Anwar A, et al. IGF-1, oxidative stress and atheroprotection [J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21 (4): 245-254. DOI:10.1016/j.tem.2009.12.005.
- [9] Bassil F, Fernagut PO, Bezaud E, et al. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification? [J]. Prog Neurobiol, 2014, 118: 1-18. DOI:10.1016/j.pneurobio.2014.02.005.
- [10] Fu J, Hao L, Tian Y, et al. miR-199a-3p is involved in estrogen-mediated autophagy through the IGF-1/mTOR pathway in osteocyte-like MLO-Y4 cells [J]. J Cell Physiol, 2018, 233 (3): 2292-2303. DOI:10.1002/jcp.26101.
- [11] Schieber AM, Lee YM, Chang MW, et al. Disease tolerance mediated by microbiome E. coli involves inflammasome and IGF-1 signaling [J]. Science, 2015, 350 (6260): 558-563. DOI:10.1126/science.aac6468.
- [12] Zatorski H, Marynowski M, Fichna J. Is insulin-like growth factor 1 (IGF-1) system an attractive target inflammatory bowel diseases? Benefits and limitation of potential therapy [J]. Pharmacol Rep, 2016, 68 (4): 809-815. DOI:10.1016/j.pharep.2016.03.006.
- [13] Smith TJ. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? [J]. Pharmacol Rev, 2010, 62 (2): 199-236. DOI:10.1124/pr.109.002469.
- [14] Yamada N, Yanai R, Kawamoto K, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing by a tetrapeptide (SSSR) derived from IGF-1 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47 (8): 3286-3292. DOI:10.1167/iov.05-1205.
- [15] Yanai R, Yamada N, Inui M, et al. Correlation of proliferative and anti-apoptotic effects of HGF, insulin, IGF-1, IGF-2, and EGF in SV40-transformed human corneal epithelial cells [J]. Exp Eye Res, 2006, 83 (1): 76-83. DOI:10.1016/j.exer.2005.10.033.
- [16] Nishida T, Inui M, Nomizu M. Peptide therapies for ocular surface disturbances based on fibronectin-integrin interactions [J]. Prog Retin Eye Res, 2015, 47: 38-63. DOI:10.1016/j.preteyeres.2015.01.004.
- [17] Nakamura M, Chikama T, Nishida T. Participation of p38 MAP kinase, but not p44/42 MAP kinase, in stimulation of corneal epithelial migration by substance P and IGF-1 [J]. Curr Eye Res, 2005, 30 (10): 825-834. DOI:10.1080/02713680591006129.
- [18] Roudabush FL, Pierce KL, Maudsley S, et al. Transactivation of the EGF receptor mediates IGF-1-stimulated shc phosphorylation and ERK1/2 activation in COS-7 cells [J]. J Biol Chem, 2000, 275 (29): 22583-22589. DOI:10.1074/jbc.M002915200.
- [19] Johnson MA, Firth SM. IGFBP-3: a cell fate pivot in cancer and disease [J]. Growth Horm IGF Res, 2014, 24 (5): 164-173. DOI:10.1016/j.ghir.2014.04.007.
- [20] Nguyen DV, Li Calzi S, Shaw LC, et al. An ocular view of the IGF-IGFBP system [J]. Growth Horm IGF Res, 2013, 23 (3): 45-52. DOI:10.1016/j.ghir.2013.03.001.
- [21] Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. The association between corneal neovascularization and visual acuity: a systematic review [J]. Acta Ophthalmol, 2013, 91 (1): 12-19. DOI:10.1111/j.1755-3768.2011.02312.x.
- [22] Cursiefen C, Viaud E, Bock F, et al. Aganirsen antisense oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: the I-CAN study [J]. Ophthalmology, 2014, 121 (9): 1683-1692. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.03.038.
- [23] 张平, 王泓, 曹晖, 等. 胰岛素样生长因子结合蛋白相关蛋白 1 通过细胞外调节蛋白激酶信号通路抑制视网膜新生血管的研究 [J]. 中华眼科杂志, 2017, 53 (3): 207-211. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.03.012.
Zhang P, Wang H, Cao H, et al. Inhibitory effect of insulin-like growth factor binding protein-related protein 1 on retinal angiogenesis via ERK signaling pathway [J]. Chin J Ophthalmol, 2017, 53 (3): 207-211. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.03.012.
- [24] 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 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50 (4): 1831-1837. DOI:10.1167/iov.08-2903.
- [25] Guan J, Harris P, Brimble M, et al. The role for IGF-1-derived small neuropeptides as a therapeutic target for neurological disorders [J]. Expert Opin Ther Targets, 2015, 19 (6): 785-793. DOI:10.1517/14728222.2015.1010514.
- [26] Ueno H, Hattori T, Kumagai Y, et al. Alterations in the corneal nerve and stem/progenitor cells in diabetes: preventive effects of insulin-like growth factor-1 treatment [J/OL]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 312401 [2018-02-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696681>. DOI:10.1155/2014/312401.
- [27] Chu Q, Moreland R, Yew NS, et al. Systemic Insulin-like growth factor-1 reverses hypoaesthesia and improves mobility in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy [J]. Mol Ther, 2008, 16 (8): 1400-1408. DOI:10.1038/mt.2008.115.
- [28] Xuan NT, Hoang NH, Nhung VP, et al. Regulation of dendritic cell function by insulin/IGF-1/PI3K/Akt signaling through klotho expression [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2017, 37 (3): 297-303. DOI:10.1080/10799893.2016.1247862.
- [29] Yanai R, Nishida T, Chikama T, et al. Potential new modes of treatment of neurotrophic keratopathy [J]. Cornea, 2015, 34 Suppl 11: S121-127. DOI:10.1097/ICO.0000000000000587.
- [30] Rajah R, Katz L, Nunn S, et al. Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) proteases: functional regulators of cell growth [J]. Prog Growth Factor Res, 1995, 6 (2-4): 273-284. DOI:10.1016/0955-2235(95)00012-7.
- [31] Kielczewski JL, Hu P, Shaw LC, et al. Novel protective properties of IGFBP-3 result in enhanced pericyte ensheathment, reduced microglial activation, increased microglial apoptosis, and neuronal protection after ischemic retinal injury [J]. Am J Pathol, 2011, 178 (4): 1517-1528. DOI:10.1016/j.ajpath.2010.12.031.
- [32] Simon CM, Rauskolb S, Gunnarsen JM, et al. Dysregulated IGFBP5 expression causes axon degeneration and motoneuron loss in diabetic neuropathy [J]. Acta Neuropathol, 2015, 130 (3): 373-387. DOI:10.1007/s00401-015-1446-8.
- [33] Qiao D, Xu J, Le C, et al. Insulin-like growth factor binding protein 5 (IGFBP5) mediates methamphetamine-induced dopaminergic neuron apoptosis [J]. Toxicol Lett, 2014, 230 (3): 444-453. DOI:10.1016/j.toxlet.2014.08.010.
- [34] Hammarberg H, Risling M, Hökfelt T, et al. Expression of insulin-like growth factors and corresponding binding proteins (IGFBP 1-6) in rat spinal cord and peripheral nerve after axonal injuries [J]. J Comp Neurol, 1998, 400 (1): 57-72.
- [35] 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 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47 (2): 591-598. DOI:10.1167/iov.05-0097.
- [36] Sarenac T, Trapecar M, Gradisnik L, et al. Single-cell analysis reveals IGF-1 potentiation of inhibition of the TGF- β /Smad pathway of fibrosis in human keratocytes *in vitro* [J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 34373 [2019-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687492>. DOI:10.1038/srep34373.
- [37] Guo XH, Liu LX, Zhang HY, et al. Insulin-like growth factor binding protein-related protein 1 contributes to hepatic fibrogenesis [J]. J Dig Dis, 2014, 15 (4): 202-210. DOI:10.1111/1751-2980.12126.
- [38] Veraldi KL, Feghali-Bostwick CA. Insulin-like growth factor binding proteins-3 and-5: central mediators of fibrosis and promising new therapeutic targets [J]. Open Rheumatol J, 2012, 6: 140-145. DOI:10.2174/1874312901206010140.
- [39] Montford JR, Furgeson SB. A new CTGF target in renal fibrosis [J]. Kidney Int, 2017, 92 (4): 784-786. DOI:10.1016/j.kint.2017.04.042.
- [40] Park SH, Kim KW, Kim JC. The Role of insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP2) in the regulation of corneal fibroblast differentiation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56 (12):

7293-7302. DOI:10.1167/iovs.15-16616.

[41] 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 [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21 (18) : 3341-3350. DOI:10.1089/scd.2012.0180.

[42] Takano K, Watanabe-Takano H, Suetsugu S, et al. Nebulin and N-WASP cooperate to cause IGF-1-induced sarcomeric actin filament formation[J]. *Science*, 2010, 330(6010) : 1536-1540. DOI:10.1126/science.1197767.

[43] Parvaiz F, Manzoor S, Iqbal J, et al. Hepatitis C virus NS5A promotes insulin resistance through IRS-1 serine phosphorylation and increased gluconeogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (43) : 12361-12369. DOI:10.3748/wjg.v21.i43.12361.

[44] Le L, Jiang B, Wan W, et al. Metabolomics reveals the protective of Dihydromyricetin on glucose homeostasis by enhancing insulin sensitivity[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 36184 [2018-02-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27796348>. DOI: 10.1038/srep36184.

[45] Sun K, Wang W, Wang C, et al. AGEs trigger autophagy in diabetic skin tissues and fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(3) : 355-360. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.02.020.

[46] Grkovic S, O'Reilly VC, Han S, et al. IGFBP-3 binds GRP78, stimulates autophagy and promotes the survival of breast cancer cells exposed to adverse microenvironments [J]. *Oncogene*, 2013, 32 (19) : 2412-2420. DOI:10.1038/onc.2012.264.

[47] Ding M, Bruick RK, Yu Y. Secreted IGFBP5 mediates mTORC1-dependent feedback inhibition of IGF-1 signalling [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(3) : 319-327. DOI:10.1038/ncb3311.

[48] Stuard WL, Titone R, Robertson DM. Tear levels of insulin-like growth factor binding protein 3 correlate with subbasal nerve plexus changes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(14) : 6105-6112. DOI:10.1167/iovs.17-22425.

[49] Fodor M, Kolozsvári BL, Petrovski G, et al. Effect of contact lens wear on the release of tear mediators in keratoconus [J]. *Eye Contact Lens*, 2013, 39(2) : 147-152. DOI:10.1097/ICL.0b013e318273b35f.

[50] Ha NT, Nakayasu K, Murakami A, et al. Microarray analysis identified differentially expressed genes in keratocytes from keratoconus patients [J]. *Curr Eye Res*, 2004, 28 (6) : 373 - 379. DOI: 10.1080/02713680490502201.

[51] Tripathy S, Asaithambi K, Jayaram P, et al. Analysis of 17β-estradiol (E2) role in the regulation of corpus luteum function in pregnant rats: Involvement of IGFBP5 in the E2-mediated actions [J/OL]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14 : 19 [2018-02-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27072650>. DOI:10.1186/s12958-016-0153-1.

[52] Peng L, Malloy PJ, Wang J, et al. Growth inhibitory concentrations of androgens up-regulate insulin-like growth factor binding protein-3 expression via an androgen response element in LNCaP human prostate cancer cells [J]. *Endocrinology*, 2006, 147(10) : 4599-4607. DOI:10.1210/en.2006-0560.

[53] Feldman ST, Gately D, Seely BL, et al. Stimulation of DNA synthesis and c-fos expression in corneal endothelium by insulin or insulin-like growth factor-I [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34(6) : 2105-2111.

[54] Huang SS, Ling TY, Tseng WF, et al. Cellular growth inhibition by IGFBP-3 and TGF-beta1 requires LRP-1 [J]. *FASEB J*, 2003, 17(14) : 2068-2081. DOI:10.1096/fj.03-0256com.

[55] Hwang JR, Huh JH, Lee Y, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5) inhibits TNF-α-induced NF-κB activity by binding to TNFR1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405(4) : 545-551. DOI:10.1016/j.bbrc.2011.01.064.

[56] Wang J, Zhou J, Powell-Braxton L, et al. Effects of *Igf1* gene deletion on postnatal growth patterns [J]. *Endocrinology*, 1999, 140 (7) : 3391-3394. DOI:10.1210/endo.140.7.7045.

[57] Bhattacharya A. Protein structures: Structures of desire [J]. *Nature*, 2009, 459(7243) : 24-27. DOI:10.1038/459024a.

(收稿日期:2019-04-20 修回日期:2020-02-09)

(本文编辑:张宇)

· 病例报告 ·

新型冠状病毒肺炎合并结膜炎三例

叶娅¹ 宋艳萍¹ 闫明¹ 胡城¹ 陈晓¹ 喻娟¹ 任星峰²

¹解放军中部战区总医院眼科 全军眼科中心,武汉 430070; ²解放军中部战区总医院肾病内科,武汉 430070

通信作者:宋艳萍,Email:songyanping@medmail.com.cn;任星峰,Email:renxf63@163.com

【摘要】 作为中国武汉新型冠状病毒肺炎(COVID-19)扩散以来工作在疫情暴发中心的第一线的眼科医务人员,我们于2020年1月10日至今在解放军中部战区总医院临床观察的30例COVID-19患者中发现3例COVID-19合并结膜炎者,其中1例以双眼结膜炎为首发症状,3d后发生呼吸道症状并确诊为COVID-19,另2例确诊为COVID-19,隔离治疗期间发生双眼结膜炎。3例患者结膜炎均表现为病毒性结膜炎体征,病情为轻度到中度,其中2例患者经抗病毒滴眼液治疗后7~10d症状消失,另1例患者因COVID-19重症离世而失访。另外27例确诊的轻中度COVID-19中有2例结膜囊拭子病毒核酸检测阳性,但并未发生结膜炎。

【关键词】 冠状病毒; 感染; 新型冠状病毒肺炎; 结膜炎

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.0006.

Novel coronavirus pneumonia combined with conjunctivitis; three cases report

Ye Ya¹, Song Yanping¹, Yan Ming¹, Hu Cheng¹, Chen Xiao¹, Yu Juan¹, Ren Xingfeng²

¹Department of Ophthalmology, Ophthalmology Center of PLA, Central Theater General Hospital of PLA,

Wuhan 430070, China; ²Department of Nephrology, Central Theater General Hospital of PLA, Wuhan 430070, China

Corresponding authors: Song Yanping, Email:songyanping@medmail.com.cn; Ren Xingfeng, Email:renxf63@163.com