

翼状胬肉发病机制及治疗研究进展

韦敏¹, 多丽荣¹, 付永姝¹, 李荣花¹, 朱振龙²

作者单位:¹(056001)中国河北省邯郸市眼科医院;²(050000)中国河北省石家庄市,河北医科大学附属第一医院病理科
作者简介:韦敏,女,医学硕士,副主任医师,研究方向:眼整形、泪道病。
通讯作者:朱振龙,主任医师,主任,硕士研究生导师,研究方向:病理学. zzl660107@163.com
收稿日期:2012-07-09 修回日期:2012-10-22

Study on pathogenesis and treatment of pterygium

Min Wei¹, Li-Rong Duo¹, Yong-Shu Fu¹, Rong-Hua Li¹, Zhen-Long Zhu²

¹The Eye Hospital of Handan, Handan 056001, Hebei Province, China; ²Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhen-Long Zhu. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zzl660107@163.com

Received:2012-07-09 Accepted:2012-10-22

Abstract

• Pterygium is a common ophthalmic disease. Its clinical manifestations include growth of conjunctiva organizations invading into central corneal. Dysplasia of the bulbar conjunctiva obscured pupil would severely affect visual acuity, visual impairment and cause cosmetic defects to the patient. Surgery is the primary treatment but its recurrence rate is high. In recently years, many scholars made a lot of research and obtained newer research progress in the pathogenesis and treatment of pterygium.

• KEYWORDS: pterygium; pathogenesis

Citation: Wei M, Duo LR, Fu YS, et al. Study on pathogenesis and treatment of pterygium. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2012; 12(11):2116-2118

摘要

翼状胬肉是我国常见的眼表可致盲眼病之一,发病率较高,发病机制不甚清楚。翼状胬肉的眼部表现是结膜组织向角膜中央呈浸润性生长,治疗以手术为主,手术方法有多种,但单纯手术切除不易切净,容易复发,预后较差。近年来,许多学者在胬肉的发病机制及治疗方面进行了大量研究,取得了较新的研究进展。

关键词:翼状胬肉;发病机制

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.11.20

引用:韦敏,多丽荣,付永姝,等.翼状胬肉发病机制及治疗研究进展.国际眼科杂志2012;12(11):2116-2118

0 引言

翼状胬肉是一种眼科常见疾病,其临床表现主要为球结膜组织异常增生,侵犯角膜缘并向角膜中央生长,头部呈三角形,多位于鼻侧。若异常增生的球结膜遮挡瞳孔,则会严重影响患者视力,给患者造成视力损害及美容缺陷^[1]。手术是治疗本病的主要手段,但复发率较高,术后可能会造成睑球粘连,严重者甚至影响眼球运动。由于其发病机制不清,加之治疗效果欠佳,所以近年来,许多学者在胬肉的发病机制及治疗方面进行了大量研究,取得了较新的研究进展,本文就这方面的研究现状作如下综述。

1 翼状胬肉发病机制

翼状胬肉的发病机制较为复杂,是多因素相互作用的结果。近年来研究热点趋向于细胞因子及细胞的增生与凋亡等方面的研究。

1.1 细胞的增生、凋亡与翼状胬肉 机体正常状态的维持有赖于细胞增生及凋亡过程的相互平衡,若二者失衡,则机体的生长过程就会发生紊乱。翼状胬肉的形成在临床上主要表现为结膜新生组织不断增生、肥厚并向角膜浸润,其特点类似于肿瘤的临床表现。所以有些学者认为翼状胬肉是一种良性肿瘤样病变^[2]。增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)是存在于细胞核内的分子量为36kD的DNA聚合酶 δ 的辅助蛋白,是真核细胞DNA合成所必须的核蛋白,在DNA复制过程中起重要调节作用。Tsironi等^[3]用免疫组织化学SABC法检测出PCNA在翼状胬肉上皮组织中高表达。郑卫东等^[4]也对胬肉PCNA标识物进行免疫组织化学染色,发现其在胬肉中的阳性表达率明显高于正常结膜组织。他们的研究表明,翼状胬肉组织中细胞的增殖能力明显增强。细胞凋亡主要受Bcl-2, Bax和survivin等基因的调控。目前研究已知凋亡抑制因子Bcl-2的产物与凋亡诱导基因Bax产物能结合形成异二聚体,此二者的比例决定了细胞的命运。Tan等^[5]对15例翼状胬肉组织用免疫组织化学法检测发现:凋亡细胞主要分布于上皮基底细胞,并表达一定水平的Bcl-2和Bax,而结膜正常组织中无Bcl-2表达,认为翼状胬肉是正常结膜组织凋亡过程受阻所致。Survivin是细胞凋亡抑制家族(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)的新成员,具有调控细胞增殖与凋亡的双重作用,是迄今发现作用最强的抑制因子^[6]。Trna等^[7]研究发现,VEGF可以使在体外培养的脐静脉内皮细胞表达提高,表面VEGF能够引导survivin蛋白的表达。Maxia等^[8]应用免疫组织化学法对93例翼状胬肉

检测,发现 53.7% 的标本 survivin 表达阳性,且位于上皮细胞层的中下层,其表达与环氧化酶 2 (Cox-2) 明显相关,提示 survivin 抑制了翼状胬肉细胞的凋亡。

1.2 p53 基因突变与翼状胬肉 p53 是一种肿瘤抑制蛋白,具有调节某些基因表达、诱导细胞凋亡的作用。p53 基因正常时编码野生型 p53 蛋白,基因突变后编码突变型 p53 蛋白。由于野生型 p53 蛋白因半衰期短不能大量聚集,所以应用免疫组化法不能测定出其存在。而突变型 p53 蛋白因半衰期延长并在细胞内聚集,此时应用免疫组织化学法可检测到其在组织细胞中的存在。Pelit 等^[9]应用免疫组织化学法对 101 例土耳其人和 39 例安卡拉人的翼状胬肉组织及 39 例正常结膜组织检测发现:突变型 p53 蛋白在翼状胬肉组织中显著表达,且与人的种族无关,其研究表明在初发及复发翼状胬肉组织中突变型 p53 蛋白表达率明显上升,而且 p53 阴性者没有阳性者的增殖活性高。此后,Rodrigues 等^[10]研究结果也都表明翼状胬肉组织中突变型 p53 蛋白的表达上调,可能参与了翼状胬肉的发生及发展。

1.3 端粒酶与翼状胬肉 端粒酶属于核蛋白,其正常活化是生殖细胞、干细胞保持增殖能力的基础,其异常活化是癌细胞无限增殖的关键。正常情况下,端粒酶仅在小肠、皮肤、造血系统的干细胞中呈现低水平表达。Shimmura 等^[11]应用免疫组织化学法检测 35 例翼状胬肉标本中端粒酶的表达,发现阳性表达率为 63%,而取自相同手术眼的上方球结膜则无表达。Park 等^[12]也报道:该酶在 30 例翼状胬肉标本中阳性表达率为 51.9%,明显高于正常上皮组织 10.7%。以上研究结果表明,翼状胬肉的发生可能与端粒酶的活性升高有关。

1.4 基质金属蛋白酶与翼状胬肉 基质金属蛋白酶 (MMPs) 是一种能降解细胞外基质的酶家族。肿瘤生长和扩散的基础与细胞外基质和基膜的降解有关。正常情况下,MMPs 与金属蛋白酶抑制剂 (TIMPS) 之间的活性平衡,保证了细胞外基质降解的平衡。有研究表明,多种眼科疾病与 MMPs 的异常表达密切相关^[13]。Girolamo 等^[14]应用免疫组织化学法首次证实了 MMP-7 在翼状胬肉组织中的高表达及其血管生成活性。这些研究结果提示,翼状胬肉的发生可能与翼状胬肉细胞具有较高的 MMPs 活性有关。近期,Nicholas 等^[15]对正常结膜、角巩膜缘、角膜细胞与翼状胬肉细胞进行对比研究发现,胬肉细胞表达多种 MMPs,提出了翼状胬肉的可能发病机制:首先,对紫外线敏感的角膜缘干细胞的 p53 基因突变导致翼状胬肉细胞形成;然后翼状胬肉细胞高表达能溶解细胞间半桥粒连接的各种 MMPs,从而使翼状胬肉细胞易于移行;再次,结膜上皮细胞表达的 MMPs 进一步导致角膜前弹力层溶解,加之成纤维细胞的转化,最终导致翼状胬肉细胞侵入角膜。

2 翼状胬肉治疗的研究进展

长期以来,翼状胬肉的治疗以手术治疗为主,药物治疗为辅。传统单纯手术切除后复发率较高,国内为 20% ~ 70%,国外报道为 24% ~ 89%^[16]。近年来许多学者联合羊膜移植、角膜缘干细胞移植等改良方法明显降低了术后复发率。

2.1 传统翼状胬肉手术法

2.1.1 翼状胬肉单纯切除术 切除胬肉头部及体部,将巩膜暴露约 3 ~ 5mm,结膜边缘固定于浅层巩膜。此种手

术复发率高,目前已较少采用。

2.1.2 翼状胬肉头部转位法 将胬肉头部分离出来后转移至角膜上方或下方的球结膜下,巩膜面暴露约 3 ~ 5mm。因转位胬肉头部较厚,眼表术后不够美观,且复发率相对较高,临床也较少采用。

2.2 翼状胬肉切除改良术 随着显微手术的普及,许多学者开始研究能够降低术后复发率的改良术式,取得了较新进展。

2.2.1 翼状胬肉切除联合羊膜移植术 1995 年 Kmi 等应用羊膜成功重建眼表后,羊膜移植手术开始用于翼状胬肉的治疗。由于羊膜无明显抗原性,可产生多种生长因子,可抑制新生血管及纤维组织增生,促进角膜缘屏障功能的重建,降低术后复发率。所以,手术切除联合羊膜移植是目前应用较广泛的术式。术中可将羊膜上皮面铺贴缝合于巩膜暴露面。Akova 等随访 78 例接受此治疗方法的原发性翼状胬肉患者 12 ~ 16mo,发现术后复发率为 3.7%。另外,该术式的另一优点就是羊膜来源广泛,取材容易,而且不受移植范围限制^[17,18]。最近,有学者提出对于手术创面较大、结膜取材受限及青光眼患者,该手术方式更有优势^[19]。

2.2.2 翼状胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植术 自 Schirmer 等应用角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉至今,该术式已被广泛应用于临床。角膜缘干细胞具有再生能力,能防止新生血管长入,可以迅速覆盖角膜上皮缺损区,从而降低术后复发率。术中于正常角膜缘干细胞处切取与巩膜暴露区同样大小的结膜组织,覆盖缝合于巩膜暴露区。由于自体角膜缘干细胞取材方便,无排斥反应,生长迅速,所以能起到隔离屏障作用,可重建眼表,降低手术复发率。但取材处对角膜缘会造成一定损伤,尤其不利于青光眼手术患者,是本术式的缺点^[20,21]。

2.3 翼状胬肉的药物治疗 翼状胬肉术后复发是临床医生遇到的较为棘手的问题,许多学者在术中或术后联合应用药物降低术后复发率,取得了较新进展。

2.3.1 抗炎药物的应用 皮质类固醇激素能抑制免疫反应,抑制成纤维细胞的生长,于胬肉术后应用可抑制增生结膜向角膜缘生长,从而防止胬肉术后复发^[22]。但激素能引起激素性青光眼,不宜长期大量应用。非甾体类固醇药物能选择性抑制花生四烯酸代谢,阻断前列腺素的合成,抑制胬肉组织浸润发展,对降低术后复发有一定帮助,且可避免激素类药物导致高血压等不良反应,目前已被广泛应用于临床。

2.3.2 抗代谢药物的应用 有大量研究表明,抗代谢药物的局部应用可抑制新生血管向角膜缘生长,抑制纤维组织增生,降低术后的复发率。术中可用丝裂霉素等含抗代谢药物的棉片置于巩膜暴露区 3min,以生理盐水彻底冲洗,防止巩膜溶解。术后对于有复发倾向的患者可应用抗代谢药物点眼,抑制结膜纤维组织增生,防止复发^[23]。但此类药物延缓角膜缘上皮修复,存在角膜缘溶解等风险,不宜临床广泛应用。

3 小结

翼状胬肉的发病机制较为复杂,至今仍未完全明了,可能为多种因素共同作用的结果,深入研究其发病机制和治疗方法将为临床治疗和预防这一具有潜在性致盲危险的疾病提供重要的理论依据。相信随着科学技术的不断发展,其发病机制会逐渐明确,治疗方法会不断完善,

治疗效果也会不断提高。

参考文献

1 Al-Bdour M, Al-latayfeh MM. Risk factor for pterygium in an adult Jordanian population. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82(1):64-67
2 Reisman D, Efadden JW, Lu G. Loss of heterozygosity and P53 expression in pterygium. *Cancer Lett* 2004;206(1):73-83
3 Tsironi S, Ioachim E, Macheria M, et al. Presence and possible significance of immunohistochemically demonstrable metallothionein expression in pterygium versus pinguecula and normal conjunctiva. *Eye* 2007;15(1):89-96
4 郑卫东,徐国兴,胡建章,等.翼状胬肉中细胞增殖与凋亡相关基因蛋白的表达及意义.中国实用眼科杂志 2003;21(9):649-651
5 Tan DT, Tang WY, Liu YP, et al. Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *Br J Ophthalmol* 2009;84(2):212-216
6 Zhang M, Bian F, Wen C, et al. Inhibitory effect of curcumin on proliferation of human pterygium fibroblasts. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2007;27(3):339-342
7 Tran J, Master Z, Yu JL, et al. Arole for survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(7):4349-4354
8 Maxia C, Perra MT, Demurtas P, et al. Relationship between the expression of cyclooxygenase-2 and survivin in primary pterygium. *Mol Vis* 2009;15(2):458-463
9 Pelit A, Bal N, Akova YA, et al. Proliferative activity and P53 exoression in pterygium in two climatic regions in Turkey. *India J Ophthalmol* 2009;57(3):203-206
10 Rodrigues FW, Arruda JT, Silva RE, et al. P53 gene expression, codon 72 polymorphism and human papillomavirus DNA associated with pterygium. *Genet Mol Res* 2008;7(4):1251-1258
11 Shimmura S, Ishioka M, Handa K, et al. Telomerase activity and P53 expression in pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(6):1364-1369
12 Park TK, Jin KH. Telomerase activity in pterygium and normal

conjunctiva epithelium. *Korean J Ophthalmol* 2000;14(2):85-89
13 Naib-Majani W, Eltohami I, Wemert N, et al. Distribution of extracellular matrix proteins in pterygia an immunohistochemical study. *Gracifes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242(4):332-338
14 Girolamo ND, Minas T, Wakefield CD. Active matrilysin(MMP-7) in human pterygin: potential role in angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(8):1963-1968
15 Nicholas D, Molykutty KI, Gregory SS, et al. Pterygia pathogenesis comeal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. *Arch Ophthalmol* 2010;119(5):695-706
16 Lü P, Chen XM. Prevalence and risk factors of pterygium. *Int J Ophthalmol(Guoji Yanke Zazhi)* 2008;8(5):871-874
17 Ye J, Kook KH, Yao K. Temporary amniotic membrane patch for the treatment of primary pterygium; mechanisms of reducing the recurrence rate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(5):583-588
18 Kücü kerdönmez C, Akova YA, Altinörs DD. Comparison of conjunctival autograft with amniotic membrane transplantation for pterygium surgery; surgical and cosmetic outcome. *Cornea* 2007; 26(4):407-413
19 Jain AK, Bansal R, Sukhija J. Human Amniotic Membrane Transplantation with Fibrin Glue in Management of Primary Ptergia; A New Tuck-in Technique. *Cornea* 2008;27(1):94-99
20 Benyamini OG, Barkana Y, Hartsein M, et al. Biological glue in pterygium surgery with a rotational flap or sliding flaps. *Cornea* 2008;27(8):911-915
21 Memarzadeh F, Fahd AK, Shamie N, et al. Comparison of de-epithelialized amniotic membrane transplantation and conjunctival autograft after primary pterygium excision. *Eye* 2008;22(1):107-112
22 Ang LP, Chua JL, Tan DT. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(4):308-313
23 Bekibele CO, Baiyeraju AM, Olusanya BA, et al. Pterygium treatment using 5-FU as adjuvant treatment compared to conjunctiva autograft. *Eye* 2008;22(1):31-34