

翼状胬肉发病机制的研究进展

彭立, 谢青

作者单位: (570208) 中国海南省海口市人民医院眼科暨中南大学湘雅医学院附属海口医院

作者简介: 彭立, 硕士, 研究方向: 白内障、眼表疾病、视神经、视路疾病。

通讯作者: 谢青, 博士, 主任医师, 研究方向: 白内障及眼底病。doc_xq@163.com

收稿日期: 2013-03-30 修回日期: 2013-09-10

Progress on pathogenesis of pterygium

Li Peng, Qing Xie

Department of Ophthalmology, Haikou People's Hospital, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou 570208, Hainan Province, China

Correspondence to: Qing Xie. Department of Ophthalmology, Haikou People's Hospital, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou 570208, Hainan Province, China. doc_xq@163.com

Received: 2013-03-30 Accepted: 2013-09-10

Abstract

• Pterygium is one of the common ocular surface diseases, characterized by local subconjunctival fibrovascular proliferation invading the cornea, not only influences facial beauty, but affects visual acuity and causes ocular dyskinesia. Surgical removal is the main treatment option. However, the recurrence rate is high (20% - 40%). Many explanations are put forward by scientists, but the mechanism of pterygium still remains unclear. It is of great importance to study the pathogenesis of pterygium so as to prevent its occurrence and development. In this paper, we make a review about the domestic and international studies of the inhibition of apoptosis, matrix metalloproteinase, oxidative stress and immunity in pterygium.

• **KEYWORDS:** pterygium; etipathogenesis; oxidativestress; matrix metalloproteinase; immune

Citation: Peng L, Xie Q. Progress on pathogenesis of pterygium. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(10):2007-2010

摘要

翼状胬肉是局部球结膜纤维血管组织增生侵犯角膜的一种疾病,是人类常见的眼表疾病之一,该病不仅直接影响面部美观,还可能由于牵拉引起眼部不适和散光,严重者影响视力且引起眼球运动障碍。关于该病的发病机制尚不明确,临床治疗以手术切除为主,但术后复发率较高。许多科学家对其发病机制提出了多种解释,创立了多种学

说,但尚未有一种得到公认。明确认识翼状胬肉的发病机制,对于阻止翼状胬肉的发生、发展的研究具有重大的战略和现实意义。现就国内外在细胞凋亡抑制、基质金属蛋白酶、氧化应激、免疫方面的研究进行综述。

关键词: 翼状胬肉; 发病机制; 氧化应激; 基质金属蛋白酶; 免疫

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.10.17

引用: 彭立, 谢青. 翼状胬肉发病机制的研究进展. 国际眼科杂志 2013;13(10):2007-2010

0 引言

翼状胬肉是常见的眼表疾病之一,国内外文献关于翼状胬肉的流行病学研究显示患病率为 0.3% ~ 37.46%,有文献报道我国南方农村地区 50 岁以上人的患病率超过 30%^[1]。目前,该病的发病机制尚未完全明确,紫外线的照射为一个很重要的发病因素已经得到公认,但其他学说仍然有很多人在研究。翼状胬肉目前临床治疗以手术切除为主,但术后复发率较高,可达 20% ~ 40%。许多科学家对其发病机制提出了多种解释,创立了多种学说,但尚未得到公认。据文献报道,细胞凋亡抑制、氧化应激、免疫、各种生长因子以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)与翼状胬肉的发病机制有关,尤其是近几年来随着 MMPs 的不断研究,更多的机制在不断被人们所探索,本文将从上述几方面进行归纳综述。

1 翼状胬肉组织的病理学特征

组织学上,翼状胬肉的病理学变化为增生和变性并存,正常球结膜由柱状上皮层与上皮下疏松结缔组织组成,其间有散在的毛细血管、少量的成纤维细胞和淋巴细胞。与正常球结膜组织相比较,胬肉组织的上皮层有的部位变薄,并有不同程度的新生血管及成纤维细胞增生,淋巴细胞浸润。

众所周知,翼状胬肉是角巩缘上皮干细胞起源的增生和炎症,其大多位于鼻侧睑裂区,可分为头部(三角形尖端)、颈部(角膜缘部)、体部(位于球结膜上)。正常结膜组织结构简单,基质层细胞数量较少,而翼状胬肉基质层有增生和变性两种改变。翼状胬肉组织学特征是生长过度纤维增生、基底膜降解和肤浅的角膜基质入侵的纤维组织。原发型翼状胬肉的组织病理学改变主要表现为两方面^[2]:一是结缔组织明显的弹性纤维变性和高度明显的纤维血管化;二是角膜上皮基底膜被破坏。原发型胬肉基质层有增生和变性两种改变,主要表现为:上皮层及基质浅层成纤维细胞增殖,同时伴有新生血管形成及炎性细胞浸润。众多实验研究显示,常规 HE 染色见成纤维细胞活跃增生,胞体饱满,核大,核膜清晰,梭型,易见核分裂。正常情况下肥大细胞胞浆内有许多嗜碱性颗粒。内含大量生物活性物质,如组织胺,5-羟色胺以及成纤维细胞生长因

子(bFGF),是成纤维细胞的特异性活化剂。成纤维细胞的增生较快,合成能力加强,可能与这些炎性细胞分泌的各种细胞因子所产生的作用有关。姚静艳等^[3]研究翼状胬肉组织的超微结构时发现:在翼状胬肉头、体部中均可见正常及异常弹力纤维、胶原纤维丰富,角膜上皮细胞下由于增生纤维的侵入,使Bowman膜破坏、消失或变薄。胶原纤维早期较细,发展到成熟的胶原纤维较粗,周期性横纹明显可见,而变性胶原纤维排列紧密或失去周期性横纹。纤维中含有纤维母细胞、肌纤维母细胞及正常或退变的纤维细胞。纤维母细胞和肌纤维母细胞合成功能活跃,胞浆内含有丰富的粗面内质网及核糖体,可见细胞周围含有新合成的胶原纤维和前胶原纤维^[3]。

2 翼状胬肉的病因学分析

翼状胬肉是一种上皮细胞增生与纤维血管生长^[4]。流行病学调查发现,翼状胬肉的发生、发展和环境因素有密切的关系。Droutsas等^[5]研究显示:慢性紫外线的损伤是翼状胬肉发病的一个主要因素,他们长期大型的流行病学研究最近几年都证实了这一观点。而在我国三亚地区的流行病学显示,患有翼状胬肉人群紫外线的暴露时间明显高于未暴露组^[6]。研究中提到,翼状胬肉在一些地区和人群发病率较高,除了与紫外线的照射有关外,它的风险因素还包括多年在户外工作、年龄大的人,特别是男性。所以提示经常的户外防晒是一种经济、简单的预防措施,特别是对于长期在外作业的人群。Tan等^[7]对在印度尼西亚的廖内群岛地区550例居民进行调查,得出的总患病率为17%。男性为22.7%,女性为12.4%,得出年龄和性别差异有统计学意义,且所有的年龄组中,男性的患病率均高于女性,而且男性容易患双眼病。年龄因素同样是翼状胬肉病因的一部分,随着年龄的增加,患病率也增加。印度的研究表明,苏门答腊地区21~29岁之间的患病率为2.9%,50岁以上的为17.3%,40岁以上为16.8%,51岁以上为30岁以下人群的6倍^[8]。

最近多名学者经过研究,对复发型翼状胬肉组织及结膜中的人乳头瘤病毒(HPV)进行检测,经过检测分析,发现在翼状胬肉组织中均检测到HPV^[7,9],一致认为结膜组织中持续存在HPV是翼状胬肉术后复发的重要原因,HPV与翼状胬肉的发病有一定的相关性,在其发病过程中扮演了重要角色^[10]。但也有学者认为原发型翼状胬肉中并不存在HPV,巴西学者Schellini等^[11]研究了36例单侧原发型翼状胬肉进行翼状胬肉切除后,取翼状胬肉标本和正常结膜,分别对两者用聚合酶链反应(聚合酶链反应)评价乳头状瘤病毒核酸检测,进而进行HPV的检测。结果显示在所有研究标本中无法检测到任何HPV,从而认为HPV在原发型翼状胬肉的形成过程中并不重要。更多学者表示:有限存在的病毒基因如HPV,在翼状胬肉发病中并不是必要的或单独地行动,但翼状胬肉形成,病毒仍可能与之有一定的关系,并发挥相关作用。而且随着对具有家族性遗传倾向的部分翼状胬肉病例,有学者认为翼状胬肉是一种低外显率的显性遗传性疾病^[12]。综合目前存在的病因分析,普遍认为翼状胬肉是遗传和环境因素和各种因子共同作用的结果。

3 翼状胬肉发病机制

3.1 角膜缘干细胞学说 角膜缘干细胞(limbal stem cells, LSCs)是角膜缘基底层的一种成体单能干细胞。它具有高增殖潜力,分化后向角膜中心方向迁移生长,负责维持

正常角膜上皮细胞的稳态和损伤角膜的修复。正常角膜为多层细胞规则排列形成的无血管、具有一定弹性的透明组织,是屈光间质的重要组成部分^[13]。在正常生理条件下,角膜缘干细胞的高增殖压力抑制了结膜上皮细胞的长入,并且防止角膜缘部源于结膜血管的长入。完整的角膜缘是阻止结膜向角膜生长的屏障,一旦此屏障破坏,角膜缘干细胞的缺失或功能低下可使角膜上皮细胞增殖能力丧失,增生活跃的结膜成纤维细胞易于向角膜方向生长,侵入角膜上皮下,并发炎症,导致结膜上皮的长入和新生血管形成^[14],从而导致胬肉形成。临床实践证实^[15],翼状胬肉切除术后联合自体角膜缘干细胞移植能明显降低其术后的复发率。

Deng等^[16]用共聚焦激光扫描显微镜评价角膜上皮细胞和周围结构,从而研究角膜缘干细胞缺乏。结果显示:角膜基底上皮细胞密度和上皮下神经纤维密度在早期和间歇期有明显下降趋势。与对照组相比,基底上皮细胞逐渐表现为化生,具有统计学意义($P<0.01$)。研究发现,翼状胬肉正常的基底上皮细胞形态完全丧失,上皮下神经在后期消失,造成角膜缘干细胞缺乏。基底细胞密度及相关结构如上皮下神经纤维密度的减少,造成患者的角膜缘干细胞缺乏。Deng认为:微观结构的变化与早期角膜缘干细胞缺乏等细胞的变化可以帮助了解翼状胬肉疾病的进程和分类,并能监测角膜缘干细胞功能障碍。

3.2 细胞凋亡学说 理论上翼状胬肉被认为是一种结膜组织的变性病变,然而近期的研究结果更倾向于认为是一种生长过程的紊乱^[17]。目前普遍认为,上皮组织是通过严密的细胞凋亡和细胞增殖来维持内环境的稳定^[18]。翼状胬肉最近被发现具有许多肿瘤样特性,包括轻度发育不良、局部的浸润性和高复发率。更有组织病理学在临床上表现为新生的组织不断生长、增厚,并逐渐侵入角膜,且手术切除后复发率高,与肿瘤相似,有学者认为翼状胬肉是一种良性肿瘤样病变^[19]。

细胞稳态的维持依赖于细胞增生和凋亡两种过程。正常情况下这两种过程处于协调的对立统一状态。外界各种刺激或遗传性因素所致基因本身或表达的改变引起细胞增生和凋亡的失衡,都可能导致翼状胬肉形成。Livezeanu等^[4]结果表明,翼状胬肉生长和发展是上皮细胞的增殖。研究结果已经确定,翼状胬肉是纤维层细胞混乱的增殖所致,正常的细胞凋亡过程遭到破坏是造成翼状胬肉发生的重要程序之一。

Liang等^[20]分析患者翼状胬肉组织细胞凋亡和细胞增殖的分子表达。通过分析,凋亡细胞被认为在整个正常结膜上皮细胞层存在,但主要限于外层上皮细胞。高水平的细胞增殖和低水平的细胞凋亡存在翼状胬肉的发病过程中。我们认为细胞凋亡和增殖在翼状胬肉的发生发展中发挥了重要作用,成为翼状胬肉发病机制之一。

Zou等^[21]应用细胞毒作用的dk2测定乳酸脱氢酶,结合流式细胞计数检测翼状胬肉细胞周期分布和凋亡,对人培养的翼状胬肉成纤维细胞属性进行研究。他发现过氧化氢酶体增殖物激活受体 γ 激动剂,诱导细胞凋亡和抑制合成属性,增殖细胞核抗原,存在剂量和时间依赖性。它的结论是,激活受体激动剂可显著抑制高通滤波器 γ 增殖,细胞凋亡存在于翼状胬肉发病过程中。

虽然翼状胬肉发病原因尚不清楚,但与太阳照射有关,特别是紫外线辐射,已得到公认,而目前一些人认为端

粒酶在翼状胬肉的发病中发挥一定作用。翼状胬肉的发生在组织学上说,类似于太阳照射后皮肤变性后的棘皮。而端粒酶活性已发现在一些高变性、癌前病变及癌变的皮肤。Park 等^[22]研究翼状胬肉上皮和间质组织中端粒酶活性,结果显示 51.9% 上皮组织端粒酶活性呈阳性,而正常上皮细胞端粒酶活性阳性 33.3%。在正常的上皮细胞,与翼状胬肉上皮端粒酶活性相比,增加不显著。我们讨论端粒酶活性可能参与翼状胬肉的发病。Shimmura 等^[23]也进行了相关研究:分别测定翼状胬肉上皮细胞和基质端粒酶活性,调查翼状胬肉组织中端粒酶的活性和基因表达。结果显示在所有研究对象中,63% 的翼状胬肉样本表明具有端粒酶活性,而所有 10 个配对结膜对照样品均为阴性 ($P=0.05$, 卡方检验)。结论为:能在翼状胬肉组织中检测到端粒酶活性,且主要表现在翼状胬肉组织的上皮细胞中,提示端粒酶可能参与翼状胬肉的发生发展。

3.3 MMP 学说 基质金属蛋白酶 (MMPs) 是一类生物活性依赖于钙锌离子,能降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的蛋白水解酶家族。目前已发现 26 个成员,越来越多的研究表明,MMPs 在肿瘤侵袭转移中起着重要作用,此作用不仅仅限于它有利于细胞外基质的降解,还对肿瘤微环境的维持和促进肿瘤生长起着重要作用^[23]。MMPs 以酶原形式分泌,为钙离子和锌离子活性依赖性。许多疾病中均发现 MMPs 的存在与表达,如关节炎、肿瘤侵袭和转移、血管生成,参与机体重要生理和病理过程。这些酶分泌多种细胞类型,包括成纤维细胞,分为五组:胶原酶 (MMP-1, 8, 13)、明胶酶 (MMP 2, 9)、基质溶素 (3, 10, 21, 22)、膜型基质金属蛋白酶和其他蛋白酶^[24, 25]。调查结果显示,基质金属蛋白酶和其他蛋白酶在翼状胬肉上皮细胞高表达。免疫组织化学分析表明,MMP-4 在纤维连接蛋白基质、基底上皮细胞、基底膜和细胞外基质以及在翼状胬肉各个结构中均有表达^[26]。

Seet 等^[27]研究表明,MMP-3 在翼状胬肉组织中表达,可能对翼状胬肉组织发病具有一定影响。Tsai 等^[28]研究认为,MMP-9 和 MMP-10 在翼状胬肉组织中表达,在翼状胬肉的形成过程中发挥作用,且蛋白酶抑制剂可能有助于抑制翼状胬肉侵入。Yang 等^[29]认为,MMP-2 和 MMP-9 在翼状胬肉成纤维细胞有显著的表达,特别是在进展期的翼状胬肉中更加明显。MMP-2 和 MMP-9 激活蛋白激酶信号转导通路,可能在翼状胬肉的发展和发展中发挥作用。Di Girolamo 等^[30]研究发现,MMP-7 等在翼状胬肉表达,这些酶参与了这一疾病的发病机制。数据还表明,它可能发挥重要作用,主要参与血管生成。

3.4 免疫学研究 众多实验研究显示,常规 HE 染色见成纤维细胞活跃增生,胞体饱满,核大,核膜清晰,梭型,易见核分裂,Mallory 三色法染色见胶原纤维排列密集。大量新生血管形成,周围可见浆细胞、淋巴细胞、异物巨细胞、中性粒细胞浸润,偶见嗜酸性粒细胞,均提示翼状胬肉发病过程中免疫因素存在。

翼状胬肉是角膜缘结膜上皮细胞结构的一种不正常的生长和分化。慢性暴露于太阳紫外线辐射、高温和灰尘、病毒剂,是最常见的致病性实体。最近的研究表明,翼状胬肉与肿瘤扩散紧密联系在一起,如眼缘干细胞和 p53 蛋白表达的改变可能导致翼状胬肉的发生。在某些病原体活跃的环境下,眼外表覆盖上皮细胞膜会出现多形性与不典型增生的改变,这意味着改变了翼状胬肉细胞增殖和

分化,而这些均在翼状胬肉的发生发展中扮演着重要的角色。所以在翼状胬肉过程中存在免疫细胞浸润的现象,而且这些浸润呈弥漫性,分化成侵蚀的覆盖上皮^[31]。另外很多学者进行相关研究证明,翼状胬肉发病机制中存在免疫因素。Awdeh 等^[32]研究炎症性 T 淋巴细胞亚群 (CD4, CD8) 在翼状胬肉标本的表达。大多数淋巴细胞均位于上皮和固有层。对照组标本显示很少的淋巴细胞浸润。轻度、中度或严重翼状胬肉在淋巴细胞浸润的数额上无显著差异。翼状胬肉组织中被证实存在炎症性 T 淋巴细胞亚群 (CD4, CD8)。基于这些发现,在治疗翼状胬肉上局部免疫调节剂可能有辅助作用。

Tekelioglu 等^[33]研究中,与正常结膜组织相比,翼状胬肉组织中 T 淋巴细胞浸润和炎症标志物水平增加了,具有统计学意义,这表明细胞免疫可能参与翼状胬肉的发病机制。Park 等^[34]研究 COX-2 和血管内皮生长因子及巨噬细胞在翼状胬肉中的表达,研究表明 COX-2 和血管内皮生长因子、巨噬细胞、结缔组织生长因子,这些可能与翼状胬肉的发生有一定相关性。

3.5 氧化应激 相关数据表明:在翼状胬肉中存在炎症、纤维化、血管生成、致癌基因的表达。流行病学调查证实,紫外线的照射在翼状胬肉的发病过程中起了关键作用,紫外线照射的毒性作用主要通过直接的紫外线光毒效应或者间接通过形成的活性氧 (ROS) 起作用,ROS 能够损伤细胞 DNA、蛋白质和脂质 (又称氧化应激)^[35]。Perra 等^[19]研究氧化应激的标记物 8-ohdg 时发现,对比其良性的临床病程,虽然翼状胬肉病变是一种有限的局部侵袭和无法转移的过程,但同时存在的改变在 8-ohdg 免疫活性细胞可能具有明显的遗传不稳定。Tsai 等^[35]用免疫组织化学法对 52 例翼状胬肉标本和 6 例正常人结膜的 8hOGG 1 进行了研究,结果显示有 12 例 (23.1%) 翼状胬肉标本阳性染色,主要在有限的核上皮细胞层,没有实质性的染色可见在皮下纤维层。所有正常对照组均为阴性的 8hOGG 1 染色。作者认为,8hOGG 诱导了氧化应激反应而在翼状胬肉中 8hOGG 的高表达,从而有理由相信翼状胬肉的发病过程中存在氧化应激反应。

综上所述,翼状胬肉是人类一种常见的眼表疾病。众多专家通过研究提出了遗传、凋亡的机制、基质金属蛋白酶学机制、免疫机制和病毒感染机制等,这些均影响这种疾病的发病。

4 讨论

复发是最常见的翼状胬肉切除术后并发症,有需要进一步研究翼状胬肉的病因机制和复发危险因素。目前关于翼状胬肉的发病机制还不是很清楚,争论主要是关于细胞的起源和翼状胬肉形成的启动因素。干细胞是一种具有自我更新能力的细胞,在一定条件下能复制和增殖,能产生很多细胞因子和生长因子,通过直接或间接作用导致细胞的增殖,研究已经证实其在很多的增殖性疾病中起作用。

参考文献

- 1 Wu K, He M, Xu J, et al. Pterygium in aged population in Doumen County, China. *Eye Science* 2002;18(3):181-184
- 2 Dushku N, John MK, Schuttz GH, et al. Pterygia pathogenesis corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. *Arch Ophthalmol* 2001;119(5):695-706
- 3 姚静艳,冯一中,王响英. 翼状胬肉的组织学及超微结构分析 (附 10

- 例报告). 苏州大学学报 2006;26(2):338-339
- 4 Livezeanu C, Craitoiu MM, Manescu R, et al. Angiogenesis in the pathogenesis of pterygium. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(3):837-844
- 5 Droutsas K, Sekundo W. Epidemiology of pterygium. *Ophthalmologie* 2010;107(6):511-512,514-516
- 6 阎启昌, 刘忠鑫, 邸悦. 三亚地区翼状胬肉发病与紫外线暴露时间相关关系研究. *中华医学杂志* 2006;24(86):1686-1688
- 7 Tan CS, Lim TH, Koh WP, et al. Epidemiology of pterygium on a tropical island in the Riau Archipelago. *Eye (Lond)* 2006;20(8):908-912
- 8 McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol* 2000;84:289-292
- 9 Takamura Y, Kubo E, Tsuzuki S, et al. Detection of human papillomavirus in pterygium and conjunctival papilloma by hybrid capture II -and PCR assays. *Eye (Lond)* 2008;22(11):1442-1445
- 10 Tsai YY, Chang CC, Chiang CC, et al. HPV infection and p53 inactivation in pterygium. *Mol Vis* 2009;1(15):1092-1097
- 11 Schellini SA, Hoyama E, Shiratori CA, et al. Lack of papillomavirus (HPV) in pterygia of a Brazilian sample. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69(4):519-521
- 12 Islam SI, Wagoner MD. Pterygium in young members of one family. *Cornea* 2001;20(7):708-710
- 13 Pellegrini G, Rama P, Mavilio F, et al. Epithelial stem cells in corneal regeneration and epidermal gene therapy. *J Pathol* 2009;217(2):217-228
- 14 Meller D, Pauklin M, Westekemper H, et al. Autologous transplantation of cultivated limbal epithelium. *Ophthalmologie* 2010;107(12):1133-1138
- 15 Malik VK, Kumar S. Use of fibrin glue in the management of recurrent pterygium by conjunctival autograft. *Saudi Med J* 2010;31(12):1326-1330
- 16 Deng SX, Sejjal KD, Tang Q, et al. Characterization of Limbal Stem Cell D-efficiency by In Vivo Laser Scanning Confocal Microscopy: A Microstructural Approach. *Arch Ophthalmol* 2011;12(1):1-5
- 17 Di Girolamo N. Association of human papilloma virus with pterygia and ocular surface squamous neoplasia. *Eye(Lond)* 2012;26(2):202-211
- 18 Kovalenko PL, Zhang Z, Yu JG, et al. Dietary vitamin D and vitamin D-receptor level modulate epithelial cell proliferation and apoptosis in the prostate. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(10):1617-1625
- 19 Perra MT, Maxia C, Corbu A, et al. Oxidative stress in pterygium: relationship between p53 and 8-hydroxydeoxyguanosine. *Mol Vis* 2006;30(12):1136-1142
- 20 Liang K, Jiang Z, Ding BQ, et al. Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in pterygia and normal conjunctiva. *Mol Vis* 2011;17(4):1687-1693
- 21 Zou Y, Zhang M. Inhibitory effect of PPAR agonist on the proliferation of human pterygium fibroblasts. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2010;30(6):809-814
- 22 Park TK, Jin KH. Telomerase activity in pterygeal and normal conjunctival epithelium. *Korean J Ophthalmol* 2000;14(2):85-89
- 23 Shimmura S, Ishioka M, Hanada K, et al. Telomerase activity and p53 expression in pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(6):1364-1369
- 24 Gershtein ES, Kushlinsky DN, Levkina NV, et al. Relationship between the Expression of VEGF Signal Components and Matrix Metalloproteinases in Ovarian Tumors. *Bull Exp Biol Med* 2011;151(4):449-453
- 25 Schellini SA, Hoyama E, Oliveira DE, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression in pterygium. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69(2):161-164
- 26 John-Aryankalayil M, Dushku N, Jaworski CJ, et al. Microarray and protein analysis of human pterygium. *Mol Vis* 2006;23(12):55-64
- 27 Seet LF, Tong L, Su R, et al. Involvement of SPARC and MMP-3 in the Pathogenesis of Human Pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(2):587-595
- 28 Tsai YY, Chiang CC, Yeh KT, et al. Effect of TIMP-1 and MMP in pterygium invasion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3462-3467
- 29 Yang SF, Lin CY, Yang PY, et al. Increased expression of gelatinase (MMP-2 and MMP-9) in pterygia and pterygium fibroblasts with disease progression and activation of protein kinase C. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4588-4596
- 30 Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. Active matrilysin (MMP-7) in human pterygia: potential role in angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(9):1963-1968
- 31 Golu T, Mogoanta L, Streba CT, et al. Pterygium: histological and immunohistochemical aspects. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(1):153-158
- 32 Awdeh RM, DeStafeno JJ, Blackmon DM, et al. The presence of T lymphocyte subpopulations (CD4 and CD8) in pterygia: evaluation of the inflammatory response. *Adv Ther* 2008;25(5):479-487
- 33 Tekelioglu Y, Turk A, Avunduk AM, et al. Flow cytometrical analysis of adhesion molecules, T-lymphocyte subpopulations and inflammatory markers in pterygium. *Ophthalmologica* 2006;220(6):372-378
- 34 Park CY, Choi JS, Lee SJ, et al. Cyclooxygenase-2 expressing macrophages in human pterygium coexpress vascular endothelial growth factor. *Mol Vis* 2011;17(11):3468-3480
- 35 Tsai YY, Cheng YW, Lee H, et al. Oxidative DNA damage in pterygium. *Mol Vis* 2005;25(11):71-75