

原发性翼状胬肉发病机制和治疗新进展

李兆瑞,刘二华

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81100648);湖南省科技计划资助项目(No. 2010FJ4135)

作者单位:(421001)中国湖南省衡阳市,南华大学附属第一医院眼科

作者简介:李兆瑞,男,硕士研究生,研究方向:眼表疾病、角膜病。

通讯作者:刘二华,男,教授,主任医师,研究方向:眼表疾病、角膜病. tangang99@hotmail.com

收稿日期:2011-11-11 修回日期:2012-02-08

Research advancement in pathogenesis and therapy of primary pterygium

Zhao-Rui Li, Er-Hua Liu

Foundation items: National Natural Science Foundation (No. 81100648); Hunan Science and Technology Plan Project (No. 2010FJ4135)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Correspondence to: Er-Hua Liu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China. tangang99@hotmail.com

Received:2011-11-11 Accepted:2012-02-08

Abstract

• Primary pterygium is a common ocular surface disease. Although there is no consensus on its pathogenesis, recent evidence suggests that it is a proliferative, rather than degenerative condition strongly correlated with exposure to ultraviolet radiation (UVR) of solar light. Although pterygium management has traditionally involved surgery, often enhanced by the use of antimetabolites, recent advancements in the understanding of molecular and biochemical events underlying pterygium pathogenesis may enable the use of less invasive treatment methods.

• **KEYWORDS:** pterygium; pathogenesis; ultraviolet radiation; growth factors; cytokines; antimetabolites

Li ZR, Liu EH. Research advancement in pathogenesis and therapy of primary pterygium. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012; 12(4):660-663

摘要

原发性翼状胬肉是常见的眼表疾病之一。关于它的发病

机制尚未达成共识。最近的研究发现翼状胬肉是一个增殖性而不是以变性为特征的病变,并与紫外线的照射有关。翼状胬肉的治疗目前还是以手术治疗为主,同时联合使用抗代谢类药物,最近关于翼状胬肉的发病机制在分子及生化方面有了进一步的认识,也许能够发现更小创伤的治疗方法。

关键词:翼状胬肉;发病机制;紫外线辐射;生长因子;细胞因子;抗代谢药

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.04.18

李兆瑞,刘二华.原发性翼状胬肉发病机制和治疗新进展.国际眼科杂志 2012;12(4):660-663

0 引言

原发性翼状胬肉是眼表常见病、多发病,多表现为球结膜及结膜下组织变性、肥厚、增生,向角膜呈三角形(顶点对角膜中心)侵入。翼状胬肉发生程度与散光较为密切^[1],小则可引起角膜散光而影响视力,如胬肉持续增大,遮挡视轴,则可造成不可逆的视力损害。其发病机制尚未完全明了,主要通过采用分子遗传组织样本分析技术。临床治疗多以手术为主,但复发率较高。随着目前手术观念的转变,手术技巧、手术设备的不断改进与完善以及相关眼科学检查与评价技术的迅速发展,个性化翼状胬肉切除也越来越受学者们关注。笔者查阅近年国内外有关该疾病发病机制及治疗方面的文献,对该疾病的发病机制及治疗作一简要综述。

1 原发性翼状胬肉发生的可能机制

1.1 翼状胬肉与紫外线照射 翼状胬肉多发生在北纬40°和赤道部,患病率高达22%,而在这一领域以外的国家发病率通常不超过总人口的2%^[2]。电焊工、冲浪运动员、海员、渔民等,均系翼状胬肉高发人群(紫外线辐射引起)。大量研究表明,翼状胬肉的发生与紫外线B照射有极显著的相关性,若紫外线照射强度增加1%,则胬肉发病率相应增加2.5%~14%^[3]。紫外线对组织的损伤机制主要表现在其对组织的光毒性直接损伤与氧化应激性间接损伤上,它对细胞的影响是通过DNA,当DNA受到大量易吸收波长(260nm)的紫外线照射后,其中一条链上两个相邻的嘧啶核苷酸以共价键相连,形成环丁烷嘧啶碱二聚体,而不能参与DNA双螺旋的形成,从而影响核小体以及染色体的结构,阻碍DNA半保留复制叉的形成和复制的进行。紫外线可诱发氧自由基的形成,氧自由基可以损伤细胞的DNA、蛋白及脂质,即细胞的氧化应激。目前大多学者认为翼状胬肉是肿瘤样组织,其细胞生长和DNA复制与胆固醇代谢密切相关,推测氧化应激反应可

能是由紫外线引起的眼部代谢紊乱的主要病原学因素^[4]。

1.2 翼状胬肉与角膜缘微环境变化 Chaidaroon 等^[5]发现翼状胬肉与干眼症之间存在一个共同点:泪膜破裂时间的减少,这个发现表明翼状胬肉可能是一个眼睛表面广泛的功能障碍,包括慢性炎症反应。根据这些报道,翼状胬肉患者的眼泪中 α -防御素、S100 A8 和 A9 是增高的,表明翼状胬肉与眼睛表面的慢性炎症反应之间存在着某种联系^[6]。Tong 等^[7]发现翼状胬肉患者与正常人的结膜组织相比磷脂酶 D 的含量是增高的。磷脂酶 D 和许多过程密切相关,包括慢性炎症反应、细胞分化、凋亡和伤口愈合等,监测磷脂酶 D 的变化在翼状胬肉发病机制中具有重要的作用。

1.3 翼状胬肉与基因突变 翼状胬肉在微卫星位点上可以检测到微卫星不稳定性及杂合性丢失^[8],微卫星是分布于人类基因组中大量而随机出现的简单重复序列。Spandidos 等^[9]检测发现 8/15 的翼状胬肉患者存在肿瘤抑制基因,出现杂合性丢失;2/15 患者因发生基因突变率而显示微卫星不稳定性。翼状胬肉与微卫星不稳定性及杂合性丢失的密切相关可以看出在其发展过程中肿瘤抑制基因的作用。较多研究^[10-12]发现翼状胬肉上皮细胞表达异常的 P53 蛋白,而正常结膜表达均为阴性,结果支持翼状胬肉的发生可能是细胞正常凋亡被破坏的结果。紫外线 B 是致 P53 抑癌基因突变的主要因素,P53 基因定位于人类染色体 17p13.1,编码与细胞分裂相关的 393 个氨基酸组成的核磷酸蛋白质。P53 基因产物通过阻止细胞进入 S 期而参与抑制细胞增殖,并促使具有 DNA 损伤的细胞进入程序化死亡。P53 基因突变还可使该蛋白失活,在组织中堆积,通过免疫组化方法检测到。翼状胬肉中存在细胞凋亡失衡,目前已知凋亡抑制因子 bcl-2 产物能与凋亡诱导基因 bax 的产物形成并二聚体,bcl-2 与 bax 的比例决定了细胞的命运。Bax,bcl-2 两种凋亡基因转录都受到 P53 肿瘤抑制基因调控。Tan 等^[13]通过对比研究发现翼状胬肉组织上皮层的基底细胞有 bax,bal-2 的明显表达,同时发现其凋亡细胞主要局限于上皮基底层。而正常结膜组织样本中没有 bcl-2 的表达,而且凋亡细胞分布于整个上皮层。他们的实验提示翼状胬肉的形成可能是由于正常组织细胞凋亡过程的破坏,使得细胞凋亡与细胞增殖失衡导致的病变。

1.4 翼状胬肉与角膜缘干细胞缺乏 Kwok 等^[14]提出翼状胬肉发病机制的最初的生物学事件是角膜缘干细胞的遗传学改变,由于长期紫外线刺激,完整的角膜缘这一屏障被破坏,导致结膜上皮的长入和新生血管形成,从而导致胬肉的形成。Coroneo 等^[15]提出翼状胬肉发病两阶段假说。第一阶段:角膜缘的干细胞减少、消失或功能丧失,角结膜屏障功能发生障碍;第二阶段:角膜的结膜化。角膜缘干细胞位于角膜缘基底部,增殖潜力高,分化程度低。在正常生理条件下,角膜缘干细胞的增生、分化及细胞的向心性移行可修复、稳定受损角膜表面,阻止新生血管的侵入及假性翼状胬肉的形成,而当这种平衡被打破,角膜缘干细胞的缺乏可使角膜上皮细胞增殖能力丧失,角膜缘

屏障功能下降导致结膜上皮的长入和新生血管形成。Li 等^[16]提出翼状胬肉细胞产生较多的 MMP-2 (matrix metalloproteinase, MMPs), MMP-9, MT1-MMP (膜型), MT2-MMP, 这些 MMP 可溶解细胞间半桥粒连接,易于翼状胬肉细胞的移行。翼状胬肉细胞开始离心性向各个方向移动而到达临近的角膜、角巩膜缘和结膜的基底膜上。随后这些移行侵入角膜上的翼状胬肉细胞及随之而来的结膜上皮表达的 MMPs 导致角膜前弹力层的破坏进而影响角膜表面结合力。另外,具有侵袭性的翼状胬肉细胞下的成纤维细胞聚集在溶解的前弹力层边缘并产生过量的 MMP-1 和 MMP-3,更进一步加重对角膜前弹力层的溶解破坏^[17]。

1.5 翼状胬肉与环氧合酶 2 途径 环氧合酶 (Cyclooxygenase, COX) 又名前列腺素内过氧化物合成酶,是前列腺素合成的限速酶,它能将花生四烯酸催化合成各种前列腺素产物,有两种同工酶 COX-1 和 COX-2 后者参与维持机体各种生理和病理过程。在生理状态下在多数组织中处于静息状态或低表达,而在病理情况下,当细胞接受相应的刺激时,COX-2 的 mRNA 和蛋白很快增加,活性增高,参与炎症、损伤、修复、新生血管的生成以及肿瘤的生长和转移。高媛等^[18]采用免疫组织化学法检测翼状胬肉组织中 COX-2 的表达情况,并采用 Western-blot 法检测原代培养人翼状胬肉成纤维细胞中 COX-2 蛋白的表达变化,结果显示翼状胬肉组织中 COX-2 阳性表达率为 70%,不同浓度的碱性成纤维细胞生长因子刺激下,人翼状胬肉成纤维细胞中 COX-2 蛋白的表达均呈阳性,且表达呈剂量依赖性。说明 COX-2 与人翼状胬肉成纤维细胞的增殖有关,COX-2 途径可能参与了翼状胬肉的形成过程。

2 翼状胬肉的治疗

2.1 手术切除方法 翼状胬肉手术方法各异,疗效不一。目前主要有以下几种方法:(1)翼状胬肉转位埋藏法:将翼状胬肉的头部与角巩膜完整分离,将其转移至上或下方近穹隆部球结膜下。(2)翼状胬肉切除、巩膜暴露法:切除胬肉组织,彻底清除病变部位结膜下组织,使受累角膜附近范围巩膜暴露(2~3mm)。巩膜暴露法的原理是希望裸露的巩膜能成为一屏障,阻止残存的翼状胬肉细胞再向角膜方向的生长^[19,20]。但患者的复发率超过 50%^[19]。(3)翼状胬肉切除联合结膜自体移植:切除翼状胬肉及其下方的病变组织,根据切除后结膜缺损区的情况选择上下穹隆部的健康结膜进行代替移植,覆盖于缺损区。移植的结膜瓣和近角膜缘的巩膜暴露起到了阻止胬肉组织向角膜生长的屏障作用^[21]。Figueiredo 等^[22]通过发现翼状胬肉切除联合自体结膜移植术的患者 1a 内复发率为 16%。(4)翼状胬肉切除联合羊膜移植:切除干净翼状胬肉病变组织后,取新鲜或甘油保存的人羊膜移植到暴露的巩膜区。Prabhaswat 等^[23]在大样本临床对比中得出翼状胬肉联合羊膜移植能降低初发翼状胬肉的复发率,并指出尤其是那些鼻侧和颞侧同时发生翼状胬肉及可能需行青光眼手术的患者中联合羊膜移植更具有优势。(5)角膜缘干细胞移植术:角膜缘干细胞存在于角膜缘上皮及其浅层基质中,具有细胞更新和组织再生能力,是角膜上

皮再生的来源和结膜与角膜之间的栅栏与屏障,正常生理条件下能阻止新生血管和假性胬肉侵入角膜。移植后可使角膜缘获得较多的角膜缘干细胞,具有阻止结膜血管侵入的屏障功能,同时可使已经形成的角膜血管退化、萎缩,在维持角膜上皮完整及角膜创伤的愈合和维持角膜透明性等方面具有重要的作用。王海铭^[24]对78例82眼胬肉头部侵入角膜缘内大于2mm的胬肉患者采取患眼上方健康角膜缘组织片移植于胬肉切除后病变角膜缘区,结果新生上皮组织2wk内覆盖术区创面,随访6~36mo均未见复发,移植片全部存活。准分子激光消融术,并没有得到广泛的推广,准分子激光联合生物液膜技术的应用可明显改善角膜创面修复的“物理环境”,使角膜创面平滑,加速了角膜组织修复时间^[25]。

2.2 抗代谢药物的应用 翼状胬肉的复发是在翼状胬肉的治疗中必须面对的问题,即使第一次实施的手术非常完美。这也是为什么手术需要联合其它辅助手段的原因,例如抗代谢药物丝裂霉素C(mitomycin, MMC)^[26]。丝裂霉素C是由头状链霉菌发酵物滤液中分离出来的一种抗瘤的抗生素。它与DNA分子的双螺旋形成交联,破坏DNA的结构,抑制增殖期细胞的DNA复制,同时也作用于静止期细胞DNA和蛋白质合成,从而阻止细胞分化和复制^[27]。翼状胬肉手术治疗中加用MMC可以降低翼状胬肉的复发率,目前认为术中运用MMC的安全浓度为0.2~0.4mg/L,持续时间通常不超过2min,然后用大量清水冲洗,术中使用丝裂霉素C后复发率小于10%^[28,29]。除了术中使用,MMC还可术后滴眼^[19,29]。5-氟尿嘧啶(5-FU)是较安全的纤维组织抑制剂,能抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,干扰DNA的合成,仅对增生细胞有毒性作用。Bekibele等^[30]随访75例术中使用2.5% 5-FU 5min 20mo,复发率2.7%。尽管抗代谢药物能明显降低复发率,但也有潜在的甚至严重威胁视力的并发症存在,例如愈合延迟、感染性巩膜炎、穿孔、眼内炎甚至巩膜溶解等并发症,在何种用法下(比如给药频度、浓度和量以及是否联合用药以增加疗效等)疗效最好,安全性最高,也还需要进一步探讨。

2.3 纤维蛋白胶应用 纤维蛋白胶(fibrin glue,FG),是一种生物蛋白制剂,最早应用于伤口止血。近20a来,FG逐渐应用于促进伤口愈合、封闭组织缺损、防止组织粘连等。越来越多的学者建议,用生物蛋白胶来完成翼状胬肉切除术后结膜移植片的固定。使用纤维蛋白胶的优点是简化了手术步骤以及大大减轻了术后的炎症反应。另外,使用生物蛋白胶还可以缩短手术时间和减轻术后痛苦。Koranyi等^[31]用一个回顾性研究比较生物蛋白胶与可吸收缝线的区别,生物蛋白胶组比可吸收缝线组具有更低的复发率。但是,Bahar等^[32]比较首次行翼状胬肉切除术并联合使用丝裂霉素C后,生物蛋白胶组与可吸收缝线组的区别时,生物蛋白胶有更高的复发率。

2.4 激光治疗 目的是通过激光的热效应,照射、中断翼状胬肉的供养血管,利用其烧灼效应封闭翼状胬肉内的血管,使翼状胬肉处于“贫血”状态,生长缓慢或停止生长,

萎缩变小^[33]。目前,应用于抑制胬肉生长的激光种类繁多,有氩激光、CO₂激光、YAG激光、准分子激光等。陈建华等^[34]用Nd: YAG激光对95眼角膜浅表新生血管进行治疗,治愈36例(38%);好转48例(55%);无变化4例(9%),随访1a发现角膜新生血管减少,血管变细,有的甚至消失(68眼,71.2%),疗效肯定。

3 展望

目前,翼状胬肉仍困扰着眼科医生。然而,现代分子生物学技术研究已经有更准确、更详细的资料,说明其来源及发病机制。它可能与紫外线辐射、角膜缘干细胞破坏相关,也可能与其他环境因素(HPV感染和氧化性应激)共同作用引起。在分子水平上,发现P53等肿瘤抑制基因表达发生改变,金属蛋白酶的表达以及VEGFA和bFGF等生长因子的改变。在组织学水平上,前弹力层的变化、纤维血管的生长和弹力组织的变性。对患者进行个体化的检查和手术治疗,如在角膜地形图引导下的切除手术、准分子激光切削,并依据其分子特征,来制定相应的综合治疗措施,从而减少有创治疗危险性是很有必要的。

参考文献

- 1 金婉卿. 翼状胬肉患者层光状态的检测. 眼视光学杂志 2002;4(3):137-138
- 2 Coroneo MT. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. *Br J Ophthalmol* 1993;77(11):734-739
- 3 Sekelj S, Dekaris I, Kondza-Krstonijevi E, et al. Ultraviolet light and pterygium. *Coll Antropol* 2007;31(Suppl1):45-47
- 4 Kuwahara K, Oizumi N, Fujisawa S, et al. Carbetolol hydrochloride protects human corneal epithelial cells from UVB-induced damage *in vitro*. *Cornea* 2005;24(2):213-220
- 5 Chaidaroon W, Pongmoragot N. Basic tear secretion measurement in pterygium. *J Med Assoc Thai* 2003;86(4):348-352
- 6 Zhou L, Beuerman RW, Ang LP, et al. Elevation of human α -defensins and S100 calcium binding protein A8 and A9 in tear fluid of pterygium patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (In press)
- 7 Tong L, Li J, Chew J, et al. Phospholipase D in the human ocular surface and in pterygium. *Cornea* 2008;27(6):693-698
- 8 Mauro J, Foster CS. Pterygia: pathogenesis and the role of subconjunctival bevacizumab in treatment. *Semin Ophthalmol* 2009;24(3):130-134
- 9 Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris H, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygia. *Br J Ophthalmol* 1997;81(6):493-496
- 10 张梅,刘祖国,李永平,等. 翼状胬肉上皮细胞P53蛋白的表达及其功能状态的研究. 中华眼科杂志 2002;38(2):115-116
- 11 Tan DT, Lim AS, Goh HS, et al. Abnormal expression of the p53 tumor suppressor gene in the conjunctiva of patients with pterygium. *Am J Ophthalmol* 1997;123(3):404-405
- 12 Weinstein O, Rosenthal G, Zirkin H, et al. Over expression of p53 tumor suppressor gene in pterygia. *Eye* 2002;16(5):619-621
- 13 Tan DT, Tang WY, Liu YP, et al. Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *Br J Ophthalmol* 2000;84(2):212-216
- 14 Kwok LS, Coroneo MT. A model for pterygium formation. *Cornea* 1994;13(3):219-224
- 15 Coroneo MT, Muller-Stolzenburg NW, Ho A. Peripheral light focusing

- by the anterior eye and the Ophthalmoheliases. *Ophthalmic Surg* 1991;22(12):705-711
- 16 Li DQ, Lee SB, Gunja SZ, et al. Overexpression of collagenase MMP-1 and stromelysin MMP-3 by pterygium head fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 2001;119(1):71-80
- 17 Dushku N, John MK, Schultz GS, et al. Pterygia pathogenesis: corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. *Arch Ophthalmol* 2001;119(5):695-706
- 18 高媛,张明昌,彭云.翼状胬肉中环氧化酶 2 的表达及其相关研究. *中华眼科杂志* 2007;43(10):881-884
- 19 Hirst LW. The treatment of pterygium. *Surv Ophthalmol* 2003;48(2):145-180
- 20 De Ocampo G, Fojas MR. Studies on the bare sclera technique of pterygium operation. *Philipp J Surg* 1960;15(2):327-332
- 21 王改欣,白瑜.带蒂结膜瓣转位移植治疗翼状胬肉. *国际眼科杂志* 2008;8(2):329
- 22 Figueiredo RS, Cohen EJ, Gomes JA, et al. Conjunctival autograft for pterygium surgery: how well does it prevent recurrence. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28(2):99
- 23 Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, et al. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997;104(6):974
- 24 王海铭.自体角膜缘上皮移植治疗翼状胬肉 78 例. *国际眼科杂志* 2005;5(4):813-814
- 25 Das S, Ramamurthy B, Sangwan VS. Deep lamellar keratoplasty for recurrent advanced pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40(1):43-45
- 26 Ang LP, Chua JL, Tan DT. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(4):308-313
- 27 梁日宏.小梁切除术联合应用丝裂霉素 C 及巩膜瓣可拆除缝线治疗青光眼的效果观察. *广西医学* 2001;23(5):1030
- 28 Young AL, Tam PM, Leung GY, et al. Prospective study on the safety and efficacy of combined conjunctival rotational autograft with intraoperative 0.02% mitomycin C in primary pterygium excision. *Cornea* 2009;28(2):166-169
- 29 Gupta VP, Saxena T. Comparison of single-drop mitomycin C regime with other mitomycin C regimes in pterygium surgery. *Indian J Ophthalmol* 2003;51(1):59-65
- 30 Bekibebe CO, Baiyeroru AM, Olusanya BA, et al. Pterygium treatment using 5-FU as adjuvant treatment compared to conjunctiva autograft. *Eye* 2008;22(1):31-34
- 31 Koranyi G, Seregard S, Kopp ED. The cut-and-paste method for primary pterygium surgery: long-term follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83(3):298-301
- 32 Bahar I, Weinberger D, Gatton DD, et al. Fibrin glue versus vicryl sutures for primary conjunctival closure in pterygium surgery: long-term results. *Curr Eye Res* 2007;32(5):399-405
- 33 孙景莹,戎君,染俊芳,等.532 激光治疗翼状胬肉的临床观察. *中国实用眼科杂志* 2005;23(2):179-181
- 34 陈建华,孙旭光. Nd: YAG 激光光凝治疗角膜浅表新生血管. *中国实用眼科杂志* 2003;21(12):913-915