

翼状胬肉发病机制的研究进展

吴 兵

作者单位:(211300)中国江苏省南京市,江苏建康学院附属南京高淳人民医院眼科

作者简介:吴兵,硕士,主治医师,研究方向:新生血管性眼病的基础及临床。

通讯作者:吴兵.anywubing@qq.com

收稿日期:2014-02-13 修回日期:2014-05-06

Research progress on the pathogenesis of pterygium

Bing Wu

Department of Ophthalmology, Nanjing Gaochun People's Hospital Affiliated to Jiangsu Jiankang Vocational College, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Bing Wu. Department of Ophthalmology, Nanjing Gaochun People's Hospital Affiliated to Jiangsu Jiankang Vocational College, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China. anywubing@qq.com

Received:2014-02-13 Accepted:2014-05-06

Abstract

• Pterygium is a common ocular surface disorder that has high rate of prevalence and recurrence. Currently, its pathogenesis is still unclear. Scholars agree that it's relevant to joint action of many factors. With the development of molecular biology, genetic and molecular studies concerning the pterygium achieved a breakthrough progress. Now the development of study in the pathogenesis of pterygium is reviewed in this paper.

• **KEYWORDS:** pterygium; pathogenesis; research progress

Citation: Wu B. Research progress on the pathogenesis of pterygium. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(6):1058-1060

摘要

翼状胬肉是眼科临床常见的眼表疾病,该病发病率高,切除后复发率高。目前其发病机制仍然不甚明确,学者们一致认为与多种因素共同作用有关。近年来随着分子生物学的发展,有关翼状胬肉基于基因与分子水平的研究取得了突破性的进展。现将翼状胬肉发病机制的研究状况作一综述。

关键词:翼状胬肉;发病机制;研究进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.06.19

引用:吴兵.翼状胬肉发病机制的研究进展.国际眼科杂志 2014;14(6):1058-1060

0 引言

翼状胬肉是眼科常见的角结膜表面纤维血管膜增生性疾病,导致散光、遮挡视轴影响视力,干扰泪膜功能,诱发眼表疾病等。具有发病率高、手术切除后复发率高的特点。随着分子生物学的发展,出于预防发生和降低翼状胬肉术后复发的需要,对翼状胬肉发病机制的研究成为了眼表疾病的研究热点,PubMed检索近年来这方面文章日益增多,国内外关于翼状胬肉发病机制的研究呈上升趋势,主要集中在多因素作用下的炎症相关因子的表达方面。但有关翼状胬肉发病的确切机制仍不甚明确,认为与基因突变、环境、炎症、免疫、病毒感染等诸多因素有关。笔者查询了近年来国内外相关文献,对翼状胬肉发病机制做简要阐述。

1 基因突变与翼状胬肉

P53基因定位于17P13.1,长度约20kb,由11个外显子和10个内含子组成,编码与细胞分裂有关的含393个氨基酸组成的核磷酸蛋白。分为野生型和突变型,野生型为肿瘤抑制基因,其蛋白产物半衰期短,不易被免疫组织化学的方法检测,P53突变可使蛋白在组织中堆积,因此通过免疫组化方法可以检测到突变型P53基因。P53基因抑制细胞生长周期从G₀向S期转变,从而抑制细胞增殖,促进凋亡。翼状胬肉组织上皮细胞中存在P53突变,从而使P53肿瘤抑制基因作用消失,导致结膜组织过度增生和纤维血管膜增生。Tsai等^[1]检测了51例翼状胬肉标本的P53基因,发现8个样本存在基因突变,发生于不同的部位(4~8外显子),所有的突变都是点突变(6个替换、2个缺失),P53基因编码的P53蛋白水平在检测样本中有不同程度的表达,似乎无明显相关。桑爱民等^[2]采用流式细胞术(flow cytometry,FCM)检测翼状胬肉组织细胞DNA指数(DNA index,DI)和S期细胞比率(S-phase fraction,SPF),提示翼状胬肉的发病机制可能是由于细胞增殖异常及凋亡失衡引起。Khalfaoui等^[3]研究认为在正常人结膜P53的表达是弱性的,而在翼状胬肉的发病机制中可能发挥重要作用,使原发性翼状胬肉增生活跃和复发,P53可以作为了解翼状胬肉病理生理的生物标志物。也有研究发现继P53在翼状胬肉中表达上调后,P63(P53同系物)和P16(抑癌基因)也存在异常表达^[4]。

2 细胞凋亡失控、增殖与翼状胬肉

多项研究表明,翼状胬肉是细胞凋亡失控,增殖大于凋亡,引发结膜弹性纤维、胶原纤维组织、新生血管膜增殖的结果。多种调节细胞增殖与凋亡的基因与蛋白参与了

翼状胬肉细胞的过度增殖。目前已知 Bcl-2 和 Bax 与细胞凋亡密切相关的基因, Bcl-2 抑制凋亡、Bax 促进凋亡, 二者比例决定细胞凋亡的存在与否, Bcl-2 抑制凋亡必须通过与 Bax 结合形成二聚体来实现。Bcl-2 水平下降则无法平衡 Bax 的作用, 机体细胞凋亡, 反之则产生细胞增殖。Tan 等^[5] 实验研究翼状胬肉凋亡相关基因的表达, 发现凋亡细胞主要局限于细胞的上皮细胞层的基底层, 位于紧邻的纤维血管层, 这些细胞显示出高水平的 P53 和 Bax, 以及细胞凋亡抑制蛋白 bcl-2 的表达。相比之下, 正常结膜标本显示 bcl-2 和 Bax 表达水平则较低。增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 参与 DNA 合成, 主要表达在细胞增殖周期的 S 期, 郑卫东等^[6] 的实验发现 bcl-2 与 PCNA 阳性表达正相关。Ki67 是细胞核内和细胞增殖相关的蛋白抗原, G₀ 期不表达, 常呈现在 G₁ 中晚期, S 和 G₂ 逐渐增加, 细胞有丝分裂达到高峰, 之后迅速降解或丢失抗原决定簇。Sebastiá 等^[7] 的实验发现 Ki-67 的表达异常刺激翼状胬肉的复发。Shimmura 等^[8] 发现翼状胬肉患者表达端粒酶, 主要分布在上皮细胞。端粒酶是基本的核蛋白逆转录酶, 在干细胞、生殖细胞和造血细胞等不断分裂增殖的细胞中才能监测到活性的端粒酶, 而在人体正常细胞中其活性被调控, 翼状胬肉组织中发现端粒酶的存在说明翼状胬肉具有不断分裂增殖的特性。翼状胬肉组织中凋亡受阻和大量增殖的诸多因素存在, 这为我们以后的研究提出了新的课题, 如何恢复正常凋亡、抑制增殖对阻止胬肉发展、预防胬肉复发有重要的意义。

3 环境因素与翼状胬肉

多项实验表明, 机体暴露于紫外线照射的环境是翼状胬肉发生的高危因素。Di Girolamo 等^[9] 实验发现紫外线照射以时间和剂量相关的方式诱导了翼状胬肉上皮细胞中 IL-6 和 IL-8 两种 mRNA 和蛋白的表达, IL-6 和 IL-8 是重要的促炎因子, 引发炎症反应, 血管新生和细胞增殖, 推断减少眼球暴露于紫外线照射可减少翼状胬肉产生和复发。8-OHdG 被认为是 DNA 氧化应激损伤的重要标志物^[10], 当机体修复机制正常时, 这种 DNA 氧化损伤产物被机体的特异性 DNA 修复酶 hOGG1 等从 DNA 链上切除并重新渗入正常的鸟嘌呤碱基而排泄, 因而其含量可以反映机体的 DNA 氧化损伤程度, 是目前国际上公认的一种新型的评价机体的 DNA 氧化损伤和机体氧化应激状态的敏感指标和生物标志物。8-OHdG 干扰 DNA 复制, 促使 G-C 至 A-T 突变增加。Kau 等^[11] 检测初发性翼状胬肉组织中 8-OHdG 含量, 认为长期暴露于紫外线照射可引起正常结膜组织的氧化损伤, 细胞 DNA 受损致 8-OHdG 产生增多, 达到 55.93ng/mg DNA 水平。Perra 等^[12] 研究发现初发性翼状胬肉中有 67.74% 样本存在 8-OHdG 阳性表达。Survivin 是细胞凋亡抑制家族的新成员, 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, Maxia 等^[13] 实验发现紫外线导致的氧化应激引起 Survivin 激活, 诱导翼状胬肉的发展, Survivin 在翼状胬肉的表达会抵消 UVB 诱导细胞凋亡, 并会配合 P53 的失活, 从而翼状胬肉细胞凋亡抑制引发增殖。这些结果证实了

长期暴露于日光环境 UVB 照射致角结膜细胞 DNA 损伤引发翼状胬肉的假说。

4 细胞因子与翼状胬肉

翼状胬肉的病理基础是纤维增殖与血管新生, 多种细胞因子参与其病理进程。如血管内皮生长因子 (VEGF)、肿瘤坏死因子 (TNF- α)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、血小板源性生长因子 (PDGF)、转化生长因子 (TGF- β)、炎症因子 IL-1, 6, 8 等, 较多的免疫实验证明这些因子在翼状胬肉上皮细胞、血管内皮细胞、基底膜等组织中有不同程度的表达。Bianchi 等^[14] 采用抗生物素蛋白与生物素过氧化物酶复合物结合的方法 (ABC/HRP) 检测发现与正常结膜相比, 翼状胬肉血管内皮细胞和间质细胞免疫反应显著增加, TGF- β 在翼状胬肉上皮细胞和基质层适度表达。PGE-2 在上皮细胞中强烈表达, 实验结果表明这些生长因子可能通过增加血管生成向翼状胬肉的进展, 从而导致预先存在的血管形成新生血管, 提示 VEGF, TGF- β 和 PGE-2 可能是治疗翼状胬肉潜在的靶点。Ohki 等^[15] 发现 VEGF 和趋化因子受体 (CXCR4) 信号之间相关, VEGF 的产生能通过其受体介导的趋化作用促进 CXCR4 阳性骨髓来源的造血干细胞向炎症部位聚集并上调 CXCR4 的表达, 参与基质细胞源性细胞因子 (SDF) 诱导血管发生的过程。Lu 等^[16] 研究发现 TNF- α 增强 VEGF 和 iNOS 表达, 这与角膜新生血管的形成密切相关。基质金属蛋白酶 (MMP) 是一族以细胞外基质成分为水解底物的复杂蛋白酶家族, 与机体的生长发育和许多病理过程有关, 如细胞外基质的破坏和重塑等。基质金属蛋白酶抑制剂 (TIMP) 是机体自身产生的特异性抑制基质金属蛋白酶 (MMP) 的蛋白质, MMPs 与 TIMPs 的平衡维持着细胞外基质合成与降解的平衡。邵运良等^[17] 发现 MMP-1, MMP-3 在翼状胬肉成纤维细胞的异常表达, 且其蛋白水平从翼状胬肉的上部、体部到结膜下成纤维细胞依次下降, 成纤维细胞分泌的这些 MMPs 在翼状胬肉向心性生长和角膜浸润中起重要作用。Tsai 等^[18] 实验发现 MMPs 表达于翼状胬肉上皮细胞层的细胞质中, TIMP 表达于胬肉上皮细胞、成纤维细胞和角膜上皮。MMP-9 和 MMP-10 在翼状胬肉形成中各自发挥了作用, TIMPs 可能有助于抑制翼状胬肉入侵。这些细胞因子及基质共同促进了翼状胬肉的发生发展, 但具体机制仍不甚明确, 有待进一步研究。

5 病毒感染与翼状胬肉

翼状胬肉的生物学行为倾向于良性肿瘤样病变, 人类乳头状瘤病毒 (HPV) 可导致 P53 基因突变, 与皮肤与粘膜的瘤样增生性疾病有关。国外的研究发现翼状胬肉组织中 HPV 的检出率不尽相同。Piras 等^[19] 报道意大利人翼状胬肉中 HPV 的感染率为 100%, 厄瓜多尔人则为 21%, HPV 16/18 亚型 DNA 侵入宿主的染色体表达 E6 蛋白, E6 蛋白和抑癌基因 P53 结合导致后者的退化失活, 从而引起细胞增生。Tsai 等^[20] 用 PCR 技术检测 129 例翼状胬肉标本中 HPV 及 P53, 发现 24% 的翼状胬肉组织中可检测到 HPV 16/18 高危型, 这些阳性标本中有 48.3% 可检测到 E6 蛋白, 表明 P53 蛋白表达阴性的翼状胬肉与

HPV16/18 E6 癌蛋白的表达呈正相关,但与 P53 的突变无关。也有研究认为单纯疱疹病毒(HSV)参与了翼状胬肉的发生,HSV引起单疱病毒性角膜炎,角膜的损害提供了翼状胬肉纤维增生、新生血管侵袭的条件。Detorakis等^[21]发现在翼状胬肉组织中有 HPV 和 HSV 的联合表达,这为我们在病毒感染引发翼状胬肉发病机制的研究提出了新的命题,今后可能会发现新的病毒亚型与翼状胬肉相关。

6 结语

翼状胬肉是多因素参与下的多种机制共同作用的结果,目前具体原因尚不清楚,相信随着生命科学的发展与研究的深入,其发病机制会进一步明确,这将为翼状胬肉的预防和临床治疗提供新的理论和方案。发病机制的研究是为了解决临床问题,如何有效调控结膜细胞的异常增殖与凋亡、抑制翼状胬肉纤维组织增生和新生血管形成,可能是预防、治疗和减少翼状胬肉术后复发的根本方法。

参考文献

- 1 Tsai Y, Cheng Y, Lee H, et al. P53 gene mutation spectrum and the relationship between gene mutation and protein levels in pterygium. *Mol Vis* 2005;2(11):50-55
- 2 桑爱民,陆宏. 初发型翼状胬肉患者组织中 p53 表达及 DNA 含量分析. *中华医学杂志* 2010;90(27):1890-1892
- 3 Khalfaoui T, Mkannez G, Colin D, et al. Immunohistochemical analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF) and p53 expression in pterygium from Tunisian patients. *Pathol Biol (Paris)* 2011;59(3):137-141
- 4 Kimura T, Nishino T, Maruyama N, et al. Expression of Bcl-2 and Bax in hypokalemic nephropathy in rats. *Pathobiology* 2001;69(5):237-248
- 5 Tan D, Tang W, Liu Y, et al. Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *Br J Ophthalmol* 2000;84(2):212-216
- 6 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表达及其意义. *中国实用眼科杂志* 2003;21(9):649-651
- 7 Sebastián R, Ventura MP, Solari HP, et al. Immunohistochemical detection of Hsp90 and Ki-67 in pterygium. *Diagn Pathol* 2013;8:32
- 8 Shimmura S, Ishioka M, Hanada K, et al. Telomerase activity and

- p53 expression in pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(5):1364-1369
- 9 Di Girolamo N, Kumar RK, Coroneo MT, et al. UVB-mediated induction of interleukin-6 and -8 in pterygia and cultured human pterygium epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(11):3430-3437
- 10 Omar MSI, Hasnan J, Mohtar I. Detection of 8-hydroxydeoxyguanosine enzyme in recurrent pterygium raising a question on its role on recurrence. *Int J Ophthalmol* 2010;3(3):245-248
- 11 Kau HC, Tsai CC, Lee CF, et al. Increased oxidative DNA damage 8-hydroxydeoxy-guanosine in human pterygium. *Eye* 2006;20(7):826-831
- 12 Perra MT, Maxia C, Corbu A, et al. Oxidative stress in pterygia Relationship between P53 and 8-OHdG. *Mol Vis* 2006;12:1136-1142
- 13 Maxia C, Perra MT, Demurtas P, et al. Expression of survivin protein in pterygium and relationship with oxidative DNA damage. *J Cell Mol Med* 2008;12(6):2372-2380
- 14 Bianchi E, Scarinci F, Grande C, et al. Immunohistochemical profile of VEGF, TGF- β and PGE₂ in human pterygium and normal conjunctiva: experimental study and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25(3):607-615
- 15 Ohki Y, Heissig B, Sato Y, et al. Granulocyte colony-stimulating factor promotes neovascularization by releasing vascular endothelial growth factor from neutrophils. *FASEB J* 2005;19(14):2005-2007
- 16 Lu P, Li L, Liu G, et al. Critical role of TNF- α -induced macrophage VEGF and iNOS production in the experimental corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(7):3516-3526
- 17 邵运良,国亦农. 基质金属蛋白酶及其抑制剂在翼状胬肉的异常表达. *汕头大学医学院学报* 2004;17(2):110
- 18 Tsai Y, Chiang C, Yeh KT, et al. Effect of TIMP-1 and MMP in pterygium invasion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3462-3467
- 19 Piras F, Moore PS, Ugalde J, et al. Detection of human papillomavirus DNA in pterygia from different geographical regions. *Br J Ophthalmol* 2003;87(7):864-866
- 20 Tsai Y, Chang C, Chiang C, et al. HPV infection and p53 inactivation in pterygium. *Mol Vis* 2009;15(1):1092-1097
- 21 Dorakis ET, Sourvinos G, Spandidos DA. Detection of herpes simplex virus and human papilloma virus in ophthalmic pterygium. *Cornea* 2007;20(2):164-166