

翼状胬肉发病机制研究进展

靳怀运,王剑锋

作者单位:(233000)中国安徽省蚌埠市,蚌埠医学院第一附属医院眼科

作者简介:靳怀运,在读硕士研究生,研究方向:白内障和眼表疾病。

通讯作者:王剑锋,硕士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,眼科副主任,研究方向:青光眼、白内障、眼表疾病及斜弱视。7852978@qq.com

收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-05-06

Progress of research on pterygial pathogenesis

Huai-Yun Jin, Jian-Feng Wang

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China

Correspondence to: Jian-Feng Wang, Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China. 7852978@qq.com

Received:2016-01-28 Accepted:2016-05-06

Abstract

• Pterygium is one of the most common ocular surface diseases. Its exact etiology and pathogenesis are not completely understood. At present, it is considered that its occurrence and development is the result of many factors. Current studies have indicated that the occurrence of pterygium is closely related to the environmental factors. Long time exposure to sunlight, dust, pollen and other long-term chronic stimulation are the main incentive factors. Various factors have caused limbal barrier dysfunction, induced the level of a variety of growth factors and inflammatory factors increased, so that the conjunctival tissue degenerate and proliferate to the cornea in the formation of pterygium. In this paper, the research progress of the pathogenesis of pterygium is reviewed.

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

Citation: Jin HY, Wang JF. Progress of research on pterygial pathogenesis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2016;16(6):1080-1083

摘要

翼状胬肉是常见的眼表疾病之一,其确切病因和发病机制

至今尚未完全清楚,目前认为其发生、发展是多种因素协同作用的结果。现有研究表明,翼状胬肉的发生与环境因素有密切关系。眼部长期遭到阳光照射及风沙、花粉、粉尘等长期慢性刺激是主要诱因。多种因素促使角膜缘屏障功能障碍,诱发各种生长因子及炎症因子,使结膜组织变性增生向角膜生长形成胬肉。我们对翼状胬肉发病机制的研究进展进行综述。

关键词:翼状胬肉;发病机制;研究进展;慢性刺激

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.6.19

引用:靳怀运,王剑锋.翼状胬肉发病机制研究进展.国际眼科杂志 2016;16(6):1080-1083

0 引言

翼状胬肉是常见的眼表疾病之一,表现为鼻侧或颞侧球结膜及纤维血管组织呈三角形增生,并向角膜中央生长,因其形状与昆虫的翅膀相似而得名,临床上以发生于鼻、颞侧睑裂区者多见,可双眼发病。其确切病因与发病机制至今尚未完全清楚,目前认为其发生、发展是多种因素共同作用的结果。为了对其发病机制研究进展有更全面的了解,指导临床对本病的预防和治疗,现将翼状胬肉发病机制的研究进展作一综述。

1 环境因素的影响

本病的确切病因与发病机制虽然尚未完全弄清,但流行病学研究认为,本病与环境因素密切相关,眼部长期遭到阳光照射与风沙、花粉、粉尘等长期、慢性刺激是主要诱因,各种因素导致的慢性炎症刺激被认为是胬肉生长的必要条件。研究表明翼状胬肉多发于户外工作的人群,在渔民、农民、海上石油工人及养路作业工人中发病率较高^[1-2],可能与他们长期受到大量阳光照射及环境中有多致炎因素有关。许多研究表明,紫外线辐射在翼状胬肉发病过程中发挥重要作用^[3-6]。在全球范围内,翼状胬肉多发生于赤道部以南及以北37°纬度范围内的地区,形成被称为“翼状胬肉带”的区域。此地理位置光照强,且日照时间也长,紫外线辐射时间长、辐射强度大。

紫外线辐射的有害作用来自两个方面,即氧自由基的形成引起的氧化应激损伤和直接的光毒性。氧自由基可以损伤细胞的DNA、蛋白质及脂质,即细胞的氧化应激损伤。DNA的损伤可导致基因突变和杂合子丢失,从而导致细胞增殖和基因组不稳定^[7]。8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-deoxyguanosine,8-OHdG)是活性氧自由基(ROS)引起DNA氧化损伤和氧化应激状态的敏感指标和生物标志物,其产生原因很多,当组织遭到电离辐射、化学致癌

物代谢活化及细胞正常新陈代谢过程产生大量 ROS 直接攻击 DNA 的鸟嘌呤碱基第 8 位碳原子时,使脱氧鸟苷氧化为 8-OHdG。8-OHdG 会干扰 DNA 复制,促使 G-C 至 A-T 突变增加。Kau 等^[8]用 ELISA 方法研究氧化应激标记物 8-OHdG 发现,翼状胬肉组织中含量是正常结膜组织的 4.7 倍,达到 55.93ng/mg DNA 水平。Ismaeel 等^[9]也在实验中发现了翼状胬肉组织中氧化应激的标记物 8-OHdG 的过度表达。这些研究表明了 DNA 氧化损伤与翼状胬肉发病的高度相关性。NO 作为一种血管内皮舒张因子,其功能是保护组织抵抗氧化应激损伤。Ozdemir 等^[10]在对整个翼状胬肉的免疫组化检测发现 NO 的产生显著下降,提示了翼状胬肉组织抗氧化损伤能力的下降。

紫外线的光毒性主要是紫外线辐射在眼表对角膜缘组织结构的直接破坏。完整的角膜缘是抑制结膜向角膜生长的屏障,在正常生理条件下,角膜缘干细胞的高增殖活性抑制了结膜上皮细胞的长入,并且防止角膜缘部结膜血管向角膜长入。长期紫外线暴露会引起角膜缘干细胞受损以及结膜反复损伤,导致角膜缘干细胞功能障碍及数目减少,角膜结膜屏障功能破坏,引起结膜及结缔组织向角膜过度增生而形成翼状胬肉。紫外线辐射通过上述两种机制能够诱导各种炎症因子的表达,如 IL-6、IL-8 和 TNF- α 。Di Girolamo 等^[11]在实验中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 表达,IL-6 和 IL-8 是重要的炎症因子,能引发炎症反应、血管新生和细胞增殖,刺激翼状胬肉的发生、生长。石凡军等^[12]研究发现,翼状胬肉 IL-6、TNF- α 表达较正常球结膜组织显著增加。各种炎症因子作用于结膜组织,直接或间接的诱导炎症细胞浸润及促进细胞增殖,长期慢性炎症刺激诱导翼状胬肉生长。

2 细胞增殖和凋亡机制

研究表明,在翼状胬肉生长过程中,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、新生血管膜过度增殖。多种调节细胞增殖与凋亡的基因参与了翼状胬肉组织的过度增殖。细胞凋亡是促进细胞凋亡基因表达较抑制细胞凋亡基因表达作用较强的结果。抑制细胞凋亡的基因包括 Bcl-2 和 Bcl-xl,促进细胞凋亡的基因包括 Bax、Bad、Bak 和 Bcl-xs。抑制凋亡的基因 Bcl-2 能与促进凋亡的基因 Bax 形成异二聚体。目前认为 Bcl-2 和 Bax 的比例决定了细胞的凋亡^[13],即 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。李娟等^[14]在研究中发现,Bcl-2 在翼状胬肉头部、颈部、体部均表达增高,头部表达最高。认为翼状胬肉头部较其他部位细胞凋亡少,增殖能力强,存在过度修复。兰榕等^[15]采用免疫组化法检测初发及复发性翼状胬肉中 Bcl-2 的表达发现,翼状胬肉中 Bcl-2 的表达强度明显高于正常球结膜,复发性翼状胬肉中 Bcl-2 表达强度明显高于初发性翼状胬肉,证明了 Bcl-2 在翼状胬肉增殖及复发中的重要作用。Tan 等^[16]在实验中发现,翼状胬肉的上皮细胞中有抑制凋亡基因 Bcl-2 的表达而正常的结膜组织中不表达,Bax 在两种上皮组织中均表达。

p53 基因作为抑癌基因,重要的生物学作用是调控肿瘤成长。p53 基因有野生型和突变型两种,野生型为抑制细胞增殖基因,生物学作用是调控细胞活动周期和诱导异常细胞凋亡,维持基因组和细胞稳定,抑制肿瘤细胞增殖。但当 p53 基因发生突变或丢失时即转变为突变型 p53,从而改变其原有的功能引起细胞生长失控。当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组织增生。p53 突变基因可影响蛋白质代谢,使蛋白质在组织中集聚。因此采用免疫组化方法可以检测到突变型 p53 基因。Khalfaoui 等^[17]研究认为在正常人结膜组织中 p53 的表达是弱性的,推断其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术后复发,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,在翼状胬肉中 p63 (p53 同系物)和 p16 (抑癌基因)也存在异常表达^[18]。

Ki-67 是细胞核内与细胞增殖相关的蛋白抗原,在 G₀ 期不表达,常出现在 G₁ 中晚期,S 期和 G₂ 期逐渐增加,细胞有丝分裂期达到高峰,之后迅速降解或丢失抗原决定簇,它的表达标志细胞分裂增殖较强。顾秋艳^[19]在她的对照研究中发现,Ki-67 蛋白在翼状胬肉组织中的表达显著高于正常结膜组织,且进展期翼状胬肉中表达阳性率较静止期高,表明 Ki-67 在翼状胬肉发生、进展中发挥重要作用。同时在研究中发现,RhoC 在翼状胬肉中表达明显增加,RhoC 作为原癌基因超家族的重要成员,参与了肿瘤发生、发展的每个环节,它的过度表达提示翼状胬肉具有类似肿瘤组织的特性。

端粒酶是由小分子 RNA 和蛋白质组成的一种核糖核蛋白逆转录酶,在正常人体细胞中,端粒酶的活性受到相当严格的调节控制,只有在造血干细胞等各种干细胞和生殖细胞这些具有不断分裂增殖能力的细胞之中才可以检测到具有活性的端粒酶。有报道发现,在翼状胬肉组织尤其是上皮组织中表达端粒酶,而在正常结膜组织中不表达^[20]。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,其细胞增殖活动强于细胞凋亡。

3 新生血管生成

组织病理学研究认为纤维组织增殖与新生血管形成是翼状胬肉的病理基础。新生血管是指从正常生长的血管系统中发生血管内皮细胞的移行,新形成的血管分支。在人体生长发育、排卵、创伤愈合等生理变化的过程中广泛存在新生血管的形成。病理性的新生血管则广泛存在于肿瘤的生长及多种严重眼病中,如新生血管性青光眼、糖尿病视网膜病变、湿性老年性黄斑变性等。在新生血管形成的过程中,多种新生血管因子的激活、细胞外基质的合成和内皮细胞的迁移等多种机制共同参与。这些因子包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、肝素结合性表皮生长因子 (HB-EGF)、血小板源性生长因子、转化生长因子 β , 其中 VEGF 的作用被认为是最有效和最特异的,研究较多。通过对手术切除的标本

进行微血管密度(microvessel density, MVD)的研究发现,翼状胬肉组织较正常球结膜组织的MVD显著增高,且与VEGF的高表达呈正相关,表明翼状胬肉的形成与新生血管生成关系密切^[21]。

VEGF是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,可以促进内皮细胞分裂,增加血管通透性以及细胞的增殖和迁移,可在体内诱导血管新生,参与多种新生血管性疾病的发生,低氧及某些细胞因子的刺激可导致VEGF的产生。较多文献报道胬肉组织具有高含量的VEGF表达。Gharraee等^[22]实验中检测翼状胬肉中VEGF的表达,发现翼状胬肉组织中表达量明显增加,认为其在翼状胬肉发生、生长过程中发挥重要作用。Peng等^[23]检测翼状胬肉组织中VEGF蛋白的表达及基因型,结果显示在60例翼状胬肉组织中有48例存在VEGF的过度表达,且VEGF 936C>T基因型为主。另有其他因子也被发现在翼状胬肉中表达增高,如基质细胞衍生因子-1^[24](SDF-1)、缺氧诱导因子-1^[25](HIF-1)、环氧化酶2^[26](Cox-2)、组织因子(TF)^[27]在翼状胬肉中表达增高,这些因子的表达增高与VEGF表达增高具有正相关性,认为它们对VEGF的作用起到协同作用。

4 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)作为一种能够降解细胞外基质的蛋白水解酶,参与机体的生长发育和许多病理过程,如细胞外基质的破坏和重塑等。基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)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。当MMPs在组织中表达增高超过TIMPs的抑制作用时,MMPs能增加炎性细胞、血管生成因子和生长因子的组织浸润能力,能在血管新生时促进内皮细胞的移行,并促进细胞的增殖。研究发现,MMPs在翼状胬肉中表达较正常结膜增加^[28-29],研究者认为其在促进新生血管形成、纤维细胞增殖中与其它相关因子发挥协同作用,共同促进翼状胬肉的形成与生长。

5 病毒感染

有学者认为,翼状胬肉的发生与人类乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染有关。HPV可导致p53基因突变,导致组织增殖,与皮肤与粘膜的瘤样增生性疾病有关,可能与翼状胬肉的增殖有关。但目前的研究未能证实HPV在翼状胬肉发病中的作用。Hsiao等^[30]用PCR技术检测65例翼状胬肉标本,仅2例组织中发现HPV-18存在。Hamed-Azzam等^[31]用免疫组化技术检测100例翼状胬肉标本中HPV的表达,结果未发现1例组织中HPV阳性表达,认为HPV可能与翼状胬肉的发病机制无关。还有学者认为单纯疱疹病毒(HSV)也参与了翼状胬肉的发生,HSV可引起单疱病毒性角膜炎,导致角膜的损害,尤其是当角膜缘屏障功能的损害时,为翼状胬肉组织增生、新生血管侵袭提供了条件。但在一项对单纯疱疹病毒和胬肉的相关性研究中未能发现两者有显著相关性^[32]。由于目前各项研究结果具有明显差异性,因此病毒感染与翼状胬肉的关系仍不明确,仍待进一步研究明确。

6 小结

综上所述,翼状胬肉是多种因素共同参与、多种机制共同作用的结果,目前发病具体原因尚不完全清楚,其发病机制有待进一步明确。但多数研究表明,翼状胬肉的生物学行为倾向于良性肿瘤样病变,如何有效地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,可能是翼状胬肉预防、治疗和减少术后复发的根本方法,也是我们进一步的研究方向。

参考文献

- 1 Mauro J, Foster CS. Pterygia: pathogenesis and the role of subconjunctival bevacizumab in treatment. *Semi Ophthalmol* 2009; 24(3):130-134
- 2 张贤,林坚. 公路粉尘对养路作业工人健康影响分析. *应用预防医学* 2015;21(2):92-93
- 3 Yam JC, Kwok AK. Ultraviolet light and ocular diseases. *Int Ophthalmol* 2014;34(2):383-400
- 4 Threlfall TJ, English DR. Sun exposure and pterygium of the eye: a dose-response curve. *Am J Ophthalmol* 1999;128(3):280-287
- 5 Sherwin JC, Hewitt AW, Kearns LS, et al. The association between pterygium and conjunctival ultraviolet autofluorescence: the Norfolk Island Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2013;91(4):363-370
- 6 Asokan R, Venkatasubbu RS, Velumuri L, et al. Prevalence and associated factors for pterygium and pinguecula in a South Indian population. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32(1):39-44
- 7 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(6A):2372-2380
- 8 Kau HC, Tsai CC, Lee CF, et al. Increased oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxy-guanosine, in human pterygium. *Eye* 2006; 20(7):826-831
- 9 Ismaeel OMS, Jaafar H, Ibrahim M. Detection of 8-hydroxy-deoxyguanosine enzyme in recurrent pterygium raising a question on its role on recurrence. *Int J Ophthalmol* 2010;3(3):245-248
- 10 Ozdemir G, Inanc F, Kilinc M. Investigation of nitric oxide in pterygium. *Can J Ophthalmol* 2005;40(6):743-746
- 11 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
- 12 石凡军,张胜权,孙功勋,等. 翼状胬肉中IL-6、TNF- α 基因的表达. *皖南医学院学报* 2015;34(4):322-324
- 13 Yang E, Zha J, Jockel J, et al. Bad, a heterodimeric partner for Bcl-XL and Bcl-2, displaces Bax and promotes cell death. *Cell* 1995;80(2):285-288
- 14 李娟,廖荣丰,王剑锋,等. Bcl-2、CD34在初发性翼状胬肉组织中的表达. *蚌埠医学院学报* 2013;38(8):992-994
- 15 兰榕,郑曦,金辉,等. 翼状胬肉40例凋亡抑制因子Bcl-2表达的检测分析. *福建医药杂志* 2015;37(5):67-69
- 16 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
- 17 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
- 18 Ramalho FS, Maestri C, Ramalho LN, et al. Expression of p63 and

p16 in primary and recurrent pterygia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(10):1310-1314

19 顾秋艳. RhoC 和 Ki-67 蛋白在翼状胬肉中的表达与临床病理特点的关系. *现代中西医结合杂志* 2014;23(36):3993-3995

20 Shimmura S, Ishioka M, Hanada K, et al. Telomerase activity and p53 expression in pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(6):1364-1369

21 Zhang J, Zhang M, Li X, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor and CD105-microvascular density in primary pterygium. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2011;31(4):560-564

22 Gharaee H, Shayegan MR, Khakzad MR, et al. The expression of vascular endothelial growth factor in pterygium tissue of atopic patients. *Int Ophthalmol* 2014;34(6):1175-1181

23 Peng ML, Tsai YY, Tung JN, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphism and protein expression in the pathogenesis of pterygium. *Br J Ophthalmol* 2014;98(4):556-561

24 林舟桥, 林丹丹, 王佩飞. 基质细胞衍生因子-1 在活动期翼状胬肉中的表达情况. *全科医学临床与教育* 2015;13(1):29-30

25 李明渊, 唐仁泓. HIF-1 与 VEGF 在翼状胬肉中的表达及意义. *眼科研究* 2009;27(3):214-217

26 Park CY, Choi JS, Lee SJ, et al. Cyclooxygenase-2-expressing macrophages in human pterygium co-express vascular endothelial growth factor. *Mol Vis* 2011;17(12):3468-3480

27 Ando R, Kase S, Ohashi T, et al. Tissue factor expression in human pterygium. *Mol Vis* 2011;17(1):63-69

28 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

29 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

30 Hsiao CH, Lee BH, Ngan KW, et al. Presence of human papillomavirus in pterygium in Taiwan. *Cornea* 2010;29(2):123-127

31 Hamed-Azzam S, Edison N, Briscoe D, et al. Identification of human papillomavirus in pterygium. *Acta Ophthalmol* 2015;4(1):1-3

32 Chen YF, Hsiao CH, Ngan KW, et al. Herpes simplex virus and pterygium in Taiwan. *Cornea* 2008;27(3):311-313