

# 原发性与复发性翼状胬肉的临床指标及实验室指标差异

沈韵之, 许咪, 孙松

引用: 沈韵之, 许咪, 孙松. 原发性与复发性翼状胬肉的临床指标及实验室指标差异. 国际眼科杂志 2020;20(4):639-642

作者单位: (214000) 中国江苏省无锡市, 南京医科大学附属无锡第二医院眼科

作者简介: 沈韵之, 南京医科大学在读硕士研究生, 规培医师, 研究方向: 角膜病、眼整形。

通讯作者: 孙松, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 角膜病、眼整形. sxuefeng@vip.sina.com

收稿日期: 2019-08-20 修回日期: 2020-03-13

## 摘要

翼状胬肉是一种临床常见的人眼表结膜疾病, 目前主要归因于慢性紫外线暴露。以往研究主要集中于翼状胬肉的临床特点、外科治疗和发病机制, 而对原发性翼状胬肉和复发性翼状胬肉的区别归纳较少。本文总结了关于原发性和复发性胬肉的差异性研究的最新发现, 对原发性和复发性翼状胬肉的临床表现、组织病理学、实验室研究差异进行一综述。

**关键词:** 原发性翼状胬肉; 复发性翼状胬肉; 临床指标; 实验室指标

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.4.13

## Differences in clinical characteristics and laboratory parameters of primary and recurrent pterygium

Yun-Zhi Shen, Mi Xu, Song Sun

Department of Ophthalmology, the Affiliated Wuxi No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Song Sun. Department of Ophthalmology, the Affiliated Wuxi No. 2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China. sxuefeng@vip.sina.com

Received: 2019-08-20 Accepted: 2020-03-13

## Abstract

• Pterygium is a common conjunctival disease which is mainly attributed to chronic ultraviolet light exposure. Previous studies have focused primarily on the clinical characteristics, surgical management and the pathogenesis of pterygium, but the differences between primary pterygium and recurrent pterygium have been

less frequently documented. This article reviews the differences in clinical manifestations, histopathological findings, and laboratory parameters between primary pterygium and recurrent pterygium and summarises the latest findings regarding these differences.

• **KEYWORDS:** primary pterygium; recurrent pterygium; clinical indicators; laboratory indicators

**Citation:** Shen YZ, Xu M, Sun S. Differences in clinical characteristics and laboratory parameters of primary and recurrent pterygium. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(4):639-642

## 0 引言

翼状胬肉是一种侵袭性向心生长, 伴有炎症和新生血管形成的人眼表结膜疾病。复发性翼状胬肉患者的胬肉组织常见充血肥厚, 其术后复发率高于原发性翼状胬肉术后复发率, 是影响临床治疗的主要问题之一。为此, 本文对原发性翼状胬肉和复发性翼状胬肉的临床表现、组织病理学、实验室研究差异进行综述, 为翼状胬肉的复发机制研究提供有益资料。

## 1 临床指标

**1.1 外观与形态** 翼状胬肉由头部、颈部、体部组成, 头部可侵及角膜上皮及浅层基质。Soliman 等<sup>[1]</sup>应用 OCT 观察发现, 复发性翼状胬肉的头部中央尖端更发达, 在角膜上皮爬行程度甚于原发性翼状胬肉。部分翼状胬肉头部末端可观察到一个或数个由微粒堆积成的灰白色小泡状小岛侵入角膜浅层, 称为 Fuchs 小岛。Ip 等<sup>[2]</sup>应用活体共聚焦显微镜观察发现, 在睑裂斑、原发性翼状胬肉、复发性翼状胬肉和宏观上正常的鼻侧或颞侧边缘区角膜均发现了 Fuchs 小岛, 其中 15 只原发性翼状胬肉眼中有 13 只 (86.7%) 出现, 7 只复发性翼状胬肉眼中有 7 只 (100%) 出现。Ooi 等<sup>[3]</sup>应用紫外荧光系统观察发现, 翼状胬肉眼可能显示 4 种荧光模式: (1) 翼状胬肉头部前缘荧光; (2) 角膜缘荧光; (3) 翼状胬肉头部前缘和角膜缘同时出现荧光; (4) 无荧光。所有仅显示胬肉头部前缘荧光的病例均为原发性翼状胬肉。Ozgurhan 等<sup>[4]</sup>对 40 例胬肉术后患者随访 1wk, 1, 3mo 发现, 原发性或复发性翼状胬肉切除术后, 结膜厚度均在术后 1wk 达到最大, 后持续下降达术后 3mo。术后 1mo 随访时, 复发性翼状胬肉的移植片的平均厚度显著大于原发性翼状胬肉, 其余时段则无明显差异。

**1.2 泪膜** 多项研究表明翼状胬肉与泪膜功能异常相关<sup>[5]</sup>。Tan 等<sup>[6]</sup>研究发现, 原发性翼状胬肉术后复发的患者的干眼症患病率 (75%) 高于术后未复发的患者 (55%), 但无统计学意义。原发性翼状胬肉术后复发的

Schirmer 试验值明显低于未复发眼。原发性翼状胬肉术后复发眼行第二次切除术后,随访期间未复发患者的 Schirmer 试验值较术前改善。

**1.3 淋巴管** 新生淋巴管被认为可能参与了翼状胬肉发生和发展的免疫病理过程,Ling 等<sup>[7]</sup>研究表明,原发性翼状胬肉与复发性翼状胬肉的淋巴血管管腔直径(LVL)无显著差异,但复发性翼状胬肉的淋巴血管面积(LVA)和淋巴微血管密度(LMD)明显高于原发性翼状胬肉,且复发性翼状胬肉中 LVL、LVA、LMD 的参数升高与血管内皮生长因子 C(VEGFC)的 mRNA 表达水平升高显著相关,LMD 参数升高与血管内皮生长因子 A(VEGFA)的 mRNA 表达水平升高显著相关。Liu 等<sup>[8]</sup>研究发现,与正常结膜组织相比,原发性翼状胬肉标本中淋巴管数量中度增多,复发性翼状胬肉标本中淋巴管数量显著增多,且 LMD 和 LVA 与翼状胬肉的宽度和面积相关,LVA 与翼状胬肉的范围相关。

## 2 组织病理学

Nuhoglu 等<sup>[9]</sup>对 90 例原发性翼状胬肉眼与 11 例复发性翼状胬肉眼的病理标本进行比较,发现两组间炎症强度、血管化程度、纤维蛋白样改变无显著差异。原发性翼状胬肉术后复发组和无复发患者的炎症强度、血管化程度和纤维蛋白样改变亦无显著差异。陈祎祎等<sup>[10]</sup>观察 62 例原发性翼状胬肉眼与 25 例复发性翼状胬肉眼的病理标本发现,原发性翼状胬肉基质层有增生和变性两种改变,浅层基质多表现为增生,深层多表现为变性,而复发性翼状胬肉基质层以增生为主。

## 3 实验室指标

**3.1 DNA 氧化损伤及突变标记物** 目前主流认为紫外线是翼状胬肉的最主要诱因,紫外线暴露可引起氧自由基形成,对细胞造成氧化应激损伤,导致基因突变<sup>[11]</sup>。Kormanovski 等<sup>[12]</sup>研究显示,与健康对照组相比,原发性翼状胬肉组一氧化氮水平和总抗氧化能力增加,非酶抗氧化活性增加,而复发性翼状胬肉组的抗氧化状态和抗氧化酶水平较对照组显著降低。对照组与复发性翼状胬肉组的大部分测量参数均呈高度正相关,但对对照组与原发性翼状胬肉组的测量参数无明显相关。Kamis 等<sup>[13]</sup>研究发现复发性翼状胬肉组的 17 号染色体非整倍体的发生率显著高于原发性翼状胬肉组。胸腺嘧啶二聚体是由紫外线照射引起 DNA 上相邻胸腺嘧啶化学交联而形成的一种突变,Cimpean 等<sup>[14]</sup>研究发现,翼状胬肉上皮成分中检测到的胸腺嘧啶二聚体密度和强度均较高。原发性翼状胬肉的增生上皮全层均发现表达胸腺嘧啶二聚体的细胞,而复发性翼状胬肉仅在上皮下纤维血管层成分和上皮基底层中发现表达二聚体的散在细胞。Chen 等<sup>[15]</sup>研究发现复发性翼状胬肉上缘表达波形蛋白的上皮样细胞距翼缘的距离明显大于原发性翼状胬肉患者。

**3.2 细胞周期调节因子** 细胞周期在翼状胬肉的形成和生长中起着重要作用。梁坤<sup>[16]</sup>研究发现,复发性翼状胬肉组织中增殖细胞核抗原(PCNA)的阳性率及 Ki-67 的阳性细胞数较原发性翼状胬肉组织均明显增高,复发性翼状胬肉组织中新生血管数量明显高于原发性翼状胬肉,且新生血管的数量与 Ki-67 阳性细胞数具有一定相关性。Ramalho 等<sup>[17]</sup>研究显示,原发性翼状胬肉组和复发性翼状

胬肉组 p16 表达均增加,原发性翼状胬肉组仅在细胞质发现染色,复发性翼状胬肉组在细胞质或核发现染色。p63 染色的大部分细胞在正常结膜细胞中位于基底层,在原发性翼状胬肉中位于上皮的 2/3 下方,在复发性翼状胬肉中位于上皮全层。S100A7 蛋白是一个具有基因表达、细胞增殖等功能的蛋白家族,Zhang 等<sup>[18]</sup>研究发现,复发性翼状胬肉标本中 S100A7 蛋白表达较原发性翼状胬肉和眼外伤组织标本显著上调。包含氧化还原酶的 WW 域抗原(wwox)是一个具有调节细胞凋亡功能的抑癌基因,Huang 等<sup>[19]</sup>研究发现,在翼状胬肉标本的头部和体部中,wwox 的表达明显高于对照组,且复发性翼状胬肉的 wwox 表达高于原发性翼状胬肉。Xu 等<sup>[20]</sup>研究表明,翼状胬肉组的 importin-13(ipo13)活性和角蛋白 17(k17)表达较正常对照组显著增加,复发性翼状胬肉中 ipo13 和 k17 的表达高于原发性翼状胬肉。

**3.3 炎症介质** 在紫外线暴露后,结膜组织中的诱导趋化因子、细胞因子和生长因子等均会导致炎症细胞和炎症介质产生,参与胬肉的形成与发展<sup>[11]</sup>。钟森全<sup>[21]</sup>研究发现,复发性翼状标本中白介素 8 及骨膜蛋白的表达均高于原发性翼状胬肉。Dinç 等<sup>[22]</sup>研究表明,前列腺素 E2 受体亚型 EP2 和 EP3 在原发性翼状胬肉标本上皮的表达较正常结膜上皮显著降低,而复发性翼状胬肉标本的上皮和基质中 ep2 和 ep3 的表达与正常结膜组织相似。Adiguzel 等<sup>[23]</sup>研究发现,环氧合酶-2(COX-2)在原发性翼状胬肉和复发性翼状胬肉标本中均表达,且复发性翼状胬肉中 COX-2 的表达高于正常结膜和原发性翼状胬肉。Baser 等<sup>[24]</sup>研究发现,COX-2 染色在原发性翼状胬肉样本中主要出现在上皮,在复发性翼状胬肉样本中主要出现在基质,复发性翼状胬肉组的趋化因子受体 CXCR4 表达高于原发性翼状胬肉组。

**3.4 免疫因子** 免疫机制可能促进翼状胬肉的发展。Assimakopoulou 等<sup>[25]</sup>研究发现,大麻素受体 1 型(CB1)和 2 型(CB2)在原发性翼状胬肉中的表达较复发性翼状胬肉显著增高。原发性翼状胬肉组中 CB1 表达与 CB2 表达水平显著相关,复发性翼状胬肉组中 CB1 表达与 CB2 表达水平无显著相关。Xue 等<sup>[26]</sup>研究表明,原发性和复发性翼状胬肉标本头部的上皮细胞中,多数正常结膜上皮的基底层和副基底层中都存在肾素-2 及其受体-EPHB4 染色。

**3.5 生长因子** 生长因子可作用于翼状胬肉的发育。Detorakis 等<sup>[27]</sup>研究表明,与结膜标本相比,翼状胬肉中 VEGFA、VEGFC 和碱性成纤维细胞生长因子 2(FGF2)的 mRNA 水平显著升高。与原发性翼状胬肉相比,复发性翼状胬肉中 VEGFA、VEGFC 和 FGF2 的 mRNA 水平显著升高。Khalfaoui 等<sup>[28]</sup>研究发现 p53 和 VEGF 在活跃的原发性翼状胬肉和复发性翼状胬肉有不同的表达模式,原发性翼状胬肉中 p53 和 VEGF 表达与年龄和性别相关,而在复发性翼状胬肉中 p53 的免疫反应均为弱到中度,VEGF 的免疫反应均为强到很强反应,与年龄和性别无关。Wang 等<sup>[29]</sup>研究发现过氧化还原蛋白 2(PROX2)血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)和在复发性翼状胬肉中的表达均高于原发性翼状胬肉。Kria 等<sup>[30]</sup>研究显示,复发性翼状胬肉成纤维细胞中碱性成纤维细胞生长因子(B-FGF)的免

疫反应强于原发性翼状胬肉,而原发性翼状胬肉成纤维细胞中血小板衍生生长因子(PDGF)免疫标记强于复发性翼状胬肉。

**3.6 血管生成刺激因素** 炎症可诱导血管生成途径,导致新生血管形成,促进翼状胬肉的发育和生长。Tan等<sup>[31]</sup>应用流式细胞术研究发现,复发性翼状胬肉纤维血管组织的平均增殖指数明显高于原发性翼状胬肉,提示复发性翼状胬肉组织中细胞增殖水平较原发性翼状胬肉显著升高。Semaphorin 7a是一种与神经修复、免疫功能、细胞迁移等多领域相关的锚链蛋白,Han等<sup>[32]</sup>研究发现,翼状胬肉组织中Semaphorin 7a的表达显著高于正常结膜组织,且复发性翼状胬肉组织中其表达高于原发性翼状胬肉组织,干扰Semaphorin 7a的功能可显著影响 $\beta 1$ 整合素、VEGFA和血管生成素R(VEGFR)的表达。

**3.7 细胞外基质调节因子** 基质金属蛋白酶(MMP)是细胞外基质重塑的重要分子,紫外线和炎症介质可增加基质金属蛋白酶的表达<sup>[11]</sup>。An等<sup>[33]</sup>应用ELISA法研究发现,原发性翼状胬肉成纤维细胞分泌的MMP-1蛋白水平高于复发性翼状胬肉,而复发性翼状胬肉成纤维细胞分泌的MMP-3蛋白水平低于原发性翼状胬肉和正常结膜成纤维细胞,推测原发性翼状胬肉和复发性翼状胬肉可能存在不同的病理机制。Schellini等<sup>[34]</sup>研究显示,MMP-9的表达在正常结膜、原发性翼状胬肉和复发性翼状胬肉中的表达无差异。

**3.8 药物反应** Park等<sup>[35]</sup>将培养的成纤维细胞分别暴露于2.0、5.0、7.5、15.0mg/mL浓度的贝伐单抗,发现贝伐单抗对原发性翼状胬肉成纤维细胞中MMP-1水平的抑制作用明显高于复发性翼状胬肉,且贝伐单抗浓度为5.0mg/mL时只有原发性翼状胬肉成纤维细胞的密度降低。Viveiros等<sup>[36]</sup>研究发现,与未暴露的培养物相比,暴露于环孢菌素的原发性翼状胬肉和复发性翼状胬肉成纤维细胞增殖均显著降低,而原发性和复发性翼状胬肉的细胞增殖无显著差异。Lee等<sup>[37]</sup>研究发现,在复发性翼状胬肉中丝裂霉素C(MMC)对成纤维细胞增殖和层粘连蛋白合成的抑制作用明显高于原发性翼状胬肉。Malik等<sup>[38]</sup>对翼状胬肉患眼进行5-氟尿嘧啶注射治疗并随访,发现原发性和复发性翼状胬肉眼的临床症状评级经治疗后均明显下降,而角膜散光度数无明显改变。

**3.9 病毒** 有研究认为病毒可促进组织增殖或诱导DNA突变,从而促进胬肉发生,病毒分布或与地区相关<sup>[39]</sup>。Hamed-Azzam等<sup>[40]</sup>在以色列地区抽取100例翼状胬肉标本,均未检测到人乳头瘤病毒(hpv)。Chong等<sup>[41]</sup>在马来半岛地区抽取45份DNA翼状胬肉样本,其中29份(64.4%)的hpvDNA呈阳性,已知的4份复发性翼状胬肉样本均为hpv阳性。Hsiao等<sup>[42]</sup>在台湾地区抽取65份翼状胬肉标本,其中有2份携带18型hpv,健康对照组中未检测出hpv,原发性翼状胬肉和复发性翼状胬肉中的hpv存在未发现显著差异。Otlu等<sup>[43]</sup>抽取30例原发性翼状胬肉患者,其中有3例(10%)检测到爱泼斯坦巴尔病毒(EBV),而复发性翼状胬肉和对照组患者中无1例检测到EBV,且翼状胬肉和对照组患者中均未发现hpv。

**3.10 miRNA** miRNA在各种健康和疾病中参与了包括纤维化过程在内的基因表达的调节,近年在翼状胬肉的发

生发展中受到关注。有研究<sup>[44-47]</sup>发现miRNA-143a-3p、miRNA-181a-2-3p、miRNA-377-5p和miRNA-411a-5p、miRNA-21等在翼状胬肉成纤维细胞中表达较正常成纤维细胞上调,miRNA-215等在翼状胬肉细胞中表达较正常成纤维细胞下调,He等<sup>[44]</sup>亦报告了301个基因产生上调或下调,但鲜有关于原发性与复发性翼状胬肉差异性的报告。Chien等<sup>[48]</sup>研究表明,随着翼状胬肉严重程度增加,miRNA-145水平降低。miRNA-145表达水平与翼状胬肉延伸和血管呈负相关,与翼状胬肉厚度呈弱负相关。原发性翼状胬肉样本中的miRNA-145表达明显高于复发性翼状胬肉。

#### 4 小结

原发性翼状胬肉和复发性翼状胬肉临床表现及实验室指标有所不同,或可解释复发性翼状胬肉的发病机制,提示翼状胬肉的早期复发指标为翼状胬肉的术后监控提供临床及实验室参考。有关原发性和复发性翼状胬肉病理生理学差异的研究仍然有限,探究这些差异还需要进一步的研究及临床实践。

#### 参考文献

- Soliman W, Mohamed TA. Spectral domain anterior segment optical coherence tomography assessment of pterygium and pinguecula. *Acta Ophthalmol* 2012;90(5):461-465
- Ip MH, Chui JJ, Tat L, et al. Significance of Fuchs Flecks in Patients With Pterygium/Pinguecula: Earliest Indicator of Ultraviolet Light Damage. *Cornea* 2015;34(12):1560-1563
- Ooi JL, Sharma NS, Sharma S, et al. Ultraviolet fluorescence photography: patterns in established pterygia. *Am J Ophthalmol* 2007;143(1):97-101
- Ozgurhan EB, Kara N, Bozkurt E, et al. Comparison of conjunctival graft thickness after primary and recurrent pterygium surgery: anterior segment optical coherence tomography study. *Indian J Ophthalmol* 2014;62(6):675-679
- Julio G, Lluç S, Pujol P, et al. Tear osmolarity and ocular changes in pterygium. *Cornea* 2012;31(12):1417-1421
- Tan J, Vollmer-Conna U, Tat L, et al. Dry-Eye Disease in Recurrent Pterygium. *Ophthalmic Res* 2019;61(4):199-203
- Ling S, Li Q, Lin H, et al. Comparative evaluation of lymphatic vessels in primary versus recurrent pterygium. *Eye (Lond)* 2012;26(11):1451-1458
- Liu L, Ling SQ, Li QL, et al. Relations between lymphangiogenesis and the size of pterygium. *Int J Ophthalmol* 2012;5(3):312-316
- Nuhoglu F, Turna F, Uyar M, et al. Is there a relation between histopathologic characteristics of pterygium and recurrence rates. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(3):303-308
- 陈祜祜, 杨桂芳. 翼状胬肉复发与病理组织变化的关系. *中国医学创新* 2012;9(11):130-131
- Zhou WP, Zhu YF, Zhang B, et al. The role of ultraviolet radiation in the pathogenesis of pterygia (Review). *Mol Med Rep* 2016;14(1):3-15
- Kormanovski A, Parra F, Jarillo-Luna A, et al. Oxidant/antioxidant state in tissue of primary and recurrent pterygium. *BMC Ophthalmol* 2014;14:149
- Kamis U, Kerimoglu H, Ozkagnici A, et al. Frequency of chromosome 17 aneuploidy in primary and recurrent pterygium by interphase-fluorescence in situ hybridization. *Ophthalmic Res* 2006;38(2):89-94
- Cimpean AM, Sava MP, Raica M. DNA damage in human pterygium: one-shot multiple targets. *Mol Vis* 2013;19:348-356

- 15 Chen YT, Tseng SH, Tsai YY, *et al.* Distribution of vimentin-expressing cells in pterygium: an immunocytochemical study of impression cytology specimens. *Cornea* 2009;28(5):547-552
- 16 梁坤. 肥大细胞在翼状胬肉中的作用及细胞增殖/凋亡与翼状胬肉复发的关系研究. 安徽医科大学 2016
- 17 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
- 18 Zhang Y, Liu F. Elevation of S100 calcium-binding protein A7 in recurrent pterygium. *Exp Ther Med* 2019;18(4):3147-3152
- 19 Huang YH, Chang NS, Tseng SH. Expression of WW domain-containing oxidoreductase WWOX in pterygium. *Mol Vis* 2015; 21: 711-717
- 20 Xu K, Tao T, Jie J, *et al.* Increased importin 13 activity is associated with the pathogenesis of pterygium. *Mol Vis* 2013;19:604-613
- 21 钟森全. 白介素 8 及骨膜蛋白在翼状胬肉中的表达及意义. 川北医学院 2015
- 22 Dinç E, Dursun Ö, Yılmaz B, *et al.* Expression of prostaglandin E2 receptor subtypes in human pterygium and normal conjunctiva: immunohistochemical study. *Int Ophthalmol* 2018;38(4):1703-1708
- 23 Adiguzel U, Karabacak T, Sari A, *et al.* Cyclooxygenase - 2 expression in primary and recurrent pterygium. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17(6):879-884
- 24 Baser G, Sivriköz ON, Karahan E, *et al.* The Influence of Chemokine CXCR4 and Cyclooxygenase - 2 in the Recurrence of Pterygium. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(3):328-332
- 25 Assimakopoulou M, Pagoulatos D, Nterma P, *et al.* Immunolocalization of cannabinoid receptor type 1 and CB2 cannabinoid receptors, and transient receptor potential vanilloid channels in pterygium. *Mol Med Rep* 2017;16(4):5285-5293
- 26 Xue C, Huang Z, Wang J, *et al.* EphrinB2 and EphB4 expression in pterygia; new insights and preliminary results. *Ophthalmol* 2009;44(2): 185-188
- 27 Detorakis ET, Zaravinos A, Spandidos DA. Growth factor expression in ophthalmic pterygia and normal conjunctiva. *Int J Mol Med* 2010;25(4):513-516
- 28 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
- 29 Wang Y, Lin J, Chen L, *et al.* Expression of Peroxiredoxin 2 and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 in Pterygium. *Cornea* 2017;36(7):841-844
- 30 Kria L, Ohira A, Amemiya T. Growth factors in cultured pterygium fibroblasts; immunohistochemical and ELISA analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236(9):702-708
- 31 Tan DT, Liu YP, Sun L, *et al.* Flow cytometry measurements of DNA content in primary and recurrent pterygia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(7):1684-1686
- 32 Han YF, Liu Z, Wang B, *et al.* Semaphorin 7a participants in pterygium by regulating vascular endothelial growth factor. *Int J Ophthalmol* 2019;12(6):892-897
- 33 An MX, Wu KL, Lin SC. Detection and comparison of matrix metalloproteinase in primary and recurrent pterygium fibroblasts. *Int J Ophthalmol* 2011;4(4):353-356
- 34 Schellini SA, Hoyama E, Oliveira DE, *et al.* Matrix metalloproteinase-9 expression in pterygium. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69(2):161-164
- 35 Park YM, Kim CD, Lee JS. Effect of Bevacizumab on Human Tenon's Fibroblasts Cultured from Primary and Recurrent Pterygium. *Korean J Physiol Pharmacol* 2015;19(4):357-363
- 36 Viveiros MM, Kakizaki FY, Hércules LA, *et al.* *In vitro* study of cyclosporine A 0.05% on primary and recurrent pterygium fibroblasts. *Int Ophthalmol* 2016;36(2):237-242
- 37 Lee JS, Oum BS, Lee SH. Mitomycin c influence on inhibition of cellular proliferation and subsequent synthesis of type I collagen and laminin in primary and recurrent pterygia. *Ophthalmic Res* 2001;33(3): 140-146
- 38 Malik S, Khan MS, Basit I. Comparison of primary versus recurrent pterygium after intralesional 5-Fluorouracil. *J Pak Med Assoc* 2016;66(5):559-562
- 39 Chalkia AK, Bontzos G, Spandidos DA, *et al.* Human papillomavirus infection and ocular surface disease (Review). *Int J Oncol* 2019;54(5): 1503-1510
- 40 Hamed-Azzam S, Edison N, Briscoe D, *et al.* Identification of human papillomavirus in pterygium. *Acta Ophthalmol* 2016;94(3):195-197
- 41 Chong PP, Tung CH, Rahman NA, *et al.* Prevalence and viral load of oncogenic human papillomavirus (HPV) in pterygia in multi-ethnic patients in the Malay Peninsula. *Acta Ophthalmol* 2014;92(7):569-579
- 42 Hsiao CH, Lee BH, Ngan KW, *et al.* Presence of human papillomavirus in pterygium in Taiwan. *Cornea* 2010;29(2):123-127
- 43 Otlu B, Emre S, Turkuoğlu P, *et al.* Investigation of human papillomavirus and Epstein-Barr virus DNAs in pterygium tissue. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(2):175-179
- 44 He S, Sun H, Huang Y, *et al.* Identification and Interaction Analysis of Significant Genes and MicroRNAs in Pterygium. *Biomed Res Int* 2019; 2019:2767512
- 45 Lee JH, Jung SA, Kwon YA, *et al.* Expression of microRNAs in fibroblast of pterygium. *Int J Ophthalmol* 2016;9(7):967-972
- 46 Li X, Dai Y, Xu J. MiR-21 promotes pterygium cell proliferation through the PTEN/AKT pathway. *Mol Vis* 2018;24:485-494
- 47 Lan W, Chen S, Tong L. MicroRNA - 215 Regulates Fibroblast Function; Insights from a Human Fibrotic Disease. *Cell Cycle* 2015;14(12):1973-1984
- 48 Chien KH, Chen SJ, Liu JH, *et al.* Correlation of microRNA-145 levels and clinical severity of pterygia. *Ocul Surf* 2013;11(2):133-138