

# 翼状胬肉相关致病因子的研究进展

陈 杨,魏超群,弥 禹,葛红岩

引用:陈杨,魏超群,弥禹,等.翼状胬肉相关致病因子的研究进展.国际眼科杂志 2022;22(7):1133-1136

作者单位:(150001)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

作者简介:陈杨,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:白内障及角膜移植排斥机制的研究及治疗。

通讯作者:葛红岩,医学博士,美国哈佛大学医学院博士后,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:白内障及角膜移植排斥机制的研究及治疗. gehongyan@hrbmu.edu.cn

收稿日期:2021-10-11 修回日期:2022-05-30

## 摘要

翼状胬肉(pterygium)是在多种因素和因子的共同作用下形成的眼表疾病,主要的发病机制与紫外线照射及辐射后所引起的一系列改变有关,具体过程至今仍不明确。血管内皮生长因子(VEGF)升高、炎症反应加重、新生血管的产生、氧化应激反应、上皮-间质细胞转化(EMT)、抑癌基因失活等是目前公认的翼状胬肉发病的原因,但各个因素及因子的具体作用过程仍有待研究。探究其具体相关因素及其在翼状胬肉发病过程中的作用,有助于为临床诊治提供靶向治疗方案及有效预防措施。

**关键词:**翼状胬肉;上皮-间质细胞转化;血管内皮生长因子;转化生长因子- $\beta$ ;P53

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.7.13

## Review of factors in pterygium pathology

Yang Chen, Chao-Qun Wei, Yu Mi, Hong-Yan Ge

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Correspondence to:** Hong-Yan Ge. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. gehongyan@hrbmu.edu.cn

Received: 2021-10-11 Accepted: 2022-05-30

## Abstract

• Pterygium is an ocular surface disease formed by many factors and associate with a series of changes caused by ultraviolet irradiation and radiation, its pathogenesis is still uncertain. Elevated vascular endothelial growth factor (VEGF), inflammatory infiltrates, angiogenesis, oxidative stress, epithelial-mesenchymal cell transition (EMT), and tumor suppressor gene inactivation are currently recognized causes of pterygium. The mechanism of this factor in pterygium development is still not

completely understood. This review aimed to investigate the role of these factors in pterygium formation and provide targeted therapy and effective preventive measures for clinical diagnosis and treatment.

• **KEYWORDS:** pterygium; epithelial-mesenchymal cell transition; vascular endothelial growth factor; transforming growth factor- $\beta$ ; P53

**Citation:** Chen Y, Wei CQ, Mi Y, et al. Review of factors in pterygium pathology. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(7): 1133-1136

## 0 引言

翼状胬肉是一种具有侵袭性和增殖性的结膜炎性眼疾病,多见于鼻侧发病,也可双侧发病,当病变累及视轴时可严重影响视力及美观,是眼科诊疗中常见的眼表疾病之一,在赤道附近地域发病率最高。目前,翼状胬肉被认为是一种良性病变,但若得不到恰当有效的治疗可导致视力下降,甚至失明。至今为止,翼状胬肉的确切发病机制尚不明晰,但紫外线照射、病毒感染、粉尘等因素被公认为其病因。其中,紫外线辐射所导致的慢性刺激被认为是翼状胬肉纤维血管化的主要原因。Livin蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor-binding proteins, IGFBP)-2、P53基因等也在紫外线的辐射过程中发生表达改变,从而参与翼状胬肉的发病过程。现对近年来翼状胬肉发病机制中最新的相关因素与因子的研究进展予以综述,以期临床治疗提供新的思路。

## 1 凋亡相关因子

**1.1 P53** P53是抑癌基因的一种,能够阻止正常细胞向癌细胞发展,与原癌基因共同参与并调节细胞周期中DNA的修复和合成、细胞分化、细胞凋亡等,常作为肿瘤标记物。Mahesh等<sup>[1]</sup>利用免疫组织化学法测定发现,在43例翼状胬肉组织中,33例样本的P53呈阳性表达,并且将病例根据病情严重程度和病程是否长于4a划分为轻、中、重度,P53的阳性率表达分别为33.3%、78.4%、100%,说明P53的表达随着翼状胬肉病情的严重程度和病程的延长而增加。P53基因作为诱导细胞凋亡和衰老的抑制因子,在翼状胬肉中表达升高,似乎与翼状胬肉不受抑制的生长相矛盾。Cao等<sup>[2]</sup>研究发现,P53基因的失活可能是翼状胬肉的致病机制,小鼠双微体基因2(murine double minute 2,MDM2)可以抑制人翼状胬肉中P53的活性,当打破MDM2-P53之间的相互作用,P53可重新发挥作用。在使用Nutlin干预的原代翼状胬肉细胞中,Nutlin作为MDM2的拮抗剂,可以破坏MDM2-P53之间的相互作用,使P53恢复转录活性,诱导定位于细胞质中的P53进入细胞核,在翼状胬肉中,P53需要进入细胞核才能发挥诱导细胞凋亡的作用,从而减少了细胞增殖和迁移。因此,

P53的异常表达及定位可促进细胞增殖,延缓细胞凋亡,促进翼状胬肉的发生与发展。这表明翼状胬肉的发生可能是组织细胞生长不受控制的结果,而不是一种退行性病变。

**1.2 靶向 B 细胞淋巴瘤-2** 靶向 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 是 Bcl 家族中重要的调控细胞凋亡的蛋白之一,可以抑制细胞凋亡,从而增加细胞的生命周期。Bcl-2 与 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X, Bax) 的比值决定了细胞是否走向凋亡,如果 Bax 高于 Bcl-2,则抑制 Bcl-2 的表达,促使细胞进入凋亡途径<sup>[3]</sup>。Turan 等<sup>[4]</sup> 研究表明,翼状胬肉组织样本中 Bcl-2 的表达明显高于正常结膜组织,复发性翼状胬肉组织中 Bcl-2 的表达明显高于原发性翼状胬肉组织,且在术后前 6mo 升高尤为明显,证明 Bcl-2 在翼状胬肉的发生及复发中起着关键作用,Bcl-2 可作为翼状胬肉复发的参考指标。Liu 等<sup>[5]</sup> 研究发现,雷帕霉素复合物 1 (rapamycin complex 1) 信号通路在翼状胬肉发生与发展过程中被强激活,同时翼状胬肉组织出现异常的细胞凋亡和自噬。在翼状胬肉中,mTORC1 信号通路的激活是通过 Bcl-2 调节的自噬基因 (Beclin-1) 依赖的自噬完成的,从而抑制细胞凋亡。Bcl-2 的异常表达证明在翼状胬肉的发生与发展过程中细胞凋亡调控机制存在缺陷。

**1.3 抗凋亡因子** Livin 蛋白是机体自身产生的细胞凋亡抑制剂 (inhibitor of apoptosis protein, IAP) 中的一员,与其他 IAP 成员相比,Livin 具有更强的抗凋亡作用。Wu 等<sup>[6]</sup> 研究发现,翼状胬肉组织中 Livin 蛋白的表达明显高于正常结膜组织,并且免疫组织化学结果表明,Livin 蛋白在翼状胬肉组织中主要表达于上皮细胞的细胞核,进展期翼状胬肉组织中 Livin 蛋白的表达明显高于静止期翼状胬肉组织。Pearlman 等<sup>[7]</sup> 研究证明,上皮细胞转变为间质细胞即上皮-间质细胞转化 (epithelial-mesenchymal cell transition, EMT) 是细胞迁移的初始步骤,是上皮细胞通过特定的方式转化成具有间质表型的细胞,使细胞失去了上皮细胞的特性和功能,同时使细胞具有转移性和侵袭性,而上皮钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达的缺失被视为 EMT 的关键步骤。当敲除 Livin 基因后,翼状胬肉上皮组织细胞的迁移能力、侵袭能力降低,与此同时,E-cadherin 的表达上调,锌指转录因子 (Snail) 表达降低,间接表明 Livin 蛋白参与 EMT 的调控<sup>[6]</sup>。Zhou 等<sup>[8]</sup> 研究也表明,Livin 可诱导 EMT 的发生,并且 Livin 蛋白表达水平的变化与 EMT 一致,当 Livin 基因沉默时,EMT 可以得到缓解。上述研究表明 EMT 在翼状胬肉的纤维化过程中具有重要作用。

**1.4 生存素蛋白** 生存素蛋白 (Survivin) 是 IAP 中的一员,通过抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspases) 的活性起到抑制细胞凋亡的作用,作用机制主要是与有丝分裂纺锤体中的微管结合,抑制线粒体依赖性的细胞凋亡。Xu 等<sup>[9]</sup> 研究发现,翼状胬肉上皮组织的细胞核和细胞质中均高表达 Survivin 蛋白,而正常结膜上皮组织中仅细胞质中 Survivin 蛋白有微小的表达;静止期翼状胬肉组织中,Survivin 蛋白主要在头部和体部的细胞质中表达,进展期翼状胬肉组织中则出现更多的核 Survivin 蛋白阳性的上皮细胞,而这种核 Survivin 蛋白阳性的上皮细胞在头部和体部的表达高于静止期翼状胬肉组织;进行 RNA 干扰以

沉默 Survivin 基因后,翼状胬肉上皮细胞的增殖能力开始下降。Konstantopoulou 等<sup>[10]</sup> 研究发现,Survivin 蛋白与环氧化酶 (cyclooxygenase, COX)-2 过度反应,并且与 DNA 的氧化损伤有间接关系。提示 Survivin 蛋白的过度表达会增加抗细胞凋亡的活性,增加细胞的侵袭性,同时也通过氧化应激反应参与翼状胬肉的发生,在翼状胬肉的发生与发展过程中起到中心分子的作用。

## 2 增殖相关因子

**2.1 血管内皮生长因子** 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是一种肝素结合糖蛋白,被认为是至今为止最强的促进血管生成因子。在翼状胬肉的发生过程中,血管生成起到核心作用。Dong 等<sup>[11]</sup> 研究通过免疫组织化学法测得翼状胬肉上皮组织中 VEGF 的表达明显高于正常结膜上皮组织,并且 VEGF 的表达水平主要与翼状胬肉的侵袭程度有关。

**2.1.1 VEGF 与血小板反应蛋白-1** 紫外线辐射等多种因素可促进 VEGF 表达,打破血小板反应蛋白 (thrombospondin, TSP)-1 与 VEGF 之间的平衡,当 VEGF 的表达高于 TSP-1 的表达时,血管环境向血管生成方向转变。TSP-1 可以通过诱导血管内皮细胞凋亡、调节血管内皮细胞增殖和迁移,以及通过多种方式拮抗 VEGF 抑制血管生成。TSP-1 作为一种基质细胞蛋白,通过与各种生长因子、细胞表面受体、细胞因子和蛋白酶的相互作用影响炎症、伤口愈合和血管生成等反应。Simon 等<sup>[12]</sup> 研究也证明,较低的 TSP-1 表达与翼状胬肉的发生风险呈负相关,表明 VEGF 与 TSP-1 之间的平衡在维持正常血管环境和血管生成的稳态中发挥重要作用。

**2.1.2 VEGF 与氧化应激反应** 紫外线辐射可产生光毒性损伤和过氧化氢物等自由基,这些自由基可以对细胞内的大分子蛋白质、脂质和核酸造成破坏,且一氧化氮还具有促进 VEGF 生成的作用,而抗氧化酶可以抵御这种自由基的伤害。正常情况下,抗氧化酶系统和自由基保持平衡。紫外线照射、VEGF 增加或多个因素共同存在,可导致氧化应激反应的发生,从而打破这种平衡。Elgouhary 等<sup>[13]</sup> 研究表明,在翼状胬肉组织样本中,过氧化氢酶 (catalase, CAT)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH) 和总抗氧化剂 (total antioxidant, TAO) 的活性明显低于正常结膜组织。VEGF 表达水平与 GSH 和 TAO 的活性呈明显负相关,与一氧化氮的表达呈高度正相关,表明抗氧化酶的活性随着翼状胬肉组织中 VEGF 水平的升高而降低。

**2.2 细胞核增殖抗原** 细胞核增殖抗原 (Ki-67) 是与增殖相关的一种非组蛋白,在细胞增殖中发挥作用,存在于细胞周期的所有活跃阶段 (G1 期、S 期、G2 期和有丝分裂期),但不存在于静息细胞中。Turan 等<sup>[4]</sup> 研究发现,翼状胬肉上皮组织中 Ki-67 的含量明显高于正常结膜上皮组织;Ljubojević 等<sup>[14]</sup> 研究发现,翼状胬肉头部组织中 Ki-67 的表达明显高于翼状胬肉体部,并且翼状胬肉头部上皮组织比体部具有更高的增殖活性,表明 Ki-67 与翼状胬肉的局部侵袭性密切相关。但 Ki-67 与翼状胬肉之间的关系仍有待进一步研究。

**2.3 IGF 结合蛋白** IGFBP 现已被确定为细胞增殖调节因子之一, Park 等<sup>[15]</sup> 研究发现,IGFBP-7 在正常结膜上皮中

表达,角膜缘过渡区消失,角膜上皮中不表达,当翼状胬肉组织侵犯角膜后,病变区域的鲍曼氏膜出现变性,IGFBP-7在翼状胬肉上皮及病变区域邻近的角膜上皮中表达明显增加,IGFBP-7可认为是结膜化早期检测的生物标志物。

**2.4 转化生长因子** 转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )是由33个基因所编码的同源二聚体和异源二聚体组成,在细胞增殖和分化、伤口愈合和免疫系统中起关键作用。多项研究已证实,与正常结膜组织相比,TGF- $\beta$ 在翼状胬肉组织中呈过表达,He等<sup>[16]</sup>研究证明,TGF- $\beta$ 可通过miR-199a-3p/5p-DUSP5/MAP3K11轴诱导人结膜上皮细胞发生EMT过程,随着EMT的发生,细胞迁移能力增强,细胞凋亡受阻,从而导致翼状胬肉的发生。Tao等<sup>[17]</sup>研究表明,吡非尼酮在人翼状胬肉上皮细胞中通过降低TGF- $\beta$ 的表达发挥抗纤维化作用。此外翼状胬肉切除术后伤口过度愈合常导致纤维化,提示翼状胬肉复发,肌成纤维细胞的活化是其关键特征。肌成纤维细胞迅速合成并积累多余的细胞外基质(extracellular matrix, ECM),从而将该部位转化为慢性伤口,TGF- $\beta$ 可以激活肌成纤维细胞,并上调眼内ECM的合成,从而参与翼状胬肉的复发。提示TGF- $\beta$ 通过促进细胞纤维化增殖参与翼状胬肉的发生发展。

### 3 细胞间黏附分子

细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)位于细胞表面,主要参与细胞整合和其他细胞外基质有关的细胞黏附(包括整合素和选择素),在各种生理和病理过程中起到关键作用。其中,ICAM-2促进中性粒细胞介导的血管通透性增加和血浆渗透,并且可被翼状胬肉中表达的P53上调其表达;ICAM-3在外周血单核细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞上均高表达。Demiryürek等<sup>[18]</sup>研究发现,与正常结膜组织相比,翼状胬肉上皮组织中ICAM-2和ICAM-3呈过度高表达,这可能说明ICAM的升高促进翼状胬肉的发生与发展,调节翼状胬肉的生长与侵袭。ICAM可以促进淋巴细胞及白细胞向炎症部位迁移,说明ICAM可能通过炎症反应参与翼状胬肉的形成<sup>[19]</sup>。

### 4 紧密结合蛋白

紧密结合蛋白(tight junction proteins)是上皮细胞或内皮细胞中细胞与细胞间黏附的一种方式,在细胞周围形成连续的屏障,防止溶质与水分子通过细胞旁途径自由出入。Claudin蛋白家族是最重要的成员之一,其中Claudin-1和Claudin-4已被证实存在于正常角膜与结膜中。Dogan等<sup>[20]</sup>研究发现,翼状胬肉组织与正常结膜组织相比,Claudin-1的表达明显降低,而下调的Claudin-1可能通过参与EMT过程增加病变组织的侵袭性,调控翼状胬肉的发生及复发。

### 5 热休克蛋白

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是一种分子伴侣,通过细胞保护作用以及参与促进细胞存活显示出强大的作为蛋白构象和抗凋亡介质的双重作用,是真核细胞生存所必需的一类蛋白。HSP蛋白家族通过促进细胞增殖和抑制细胞凋亡在肿瘤的发生过程中起到重要作用,并且HSP蛋白家族可诱导VEGF产生,Pagoulatos等<sup>[21]</sup>研究发现,缺氧可产生新生血管,在低氧条件下,HSP的上游调控

因子热休克因子显著上调,翼状胬肉组织中HSP90蛋白远远高于正常结膜组织,并且在翼状胬肉的血管内皮细胞中可以检测到HSP90,而正常结膜的血管内皮细胞却无表达,提示HSP90在翼状胬肉组织的血管生成过程中发挥重要作用,HSP蛋白家族的异常表达也表明翼状胬肉并不是一种退行性病变,而是细胞增殖不受控制的结果。

### 6 基质金属蛋白酶与基质金属蛋白酶抑制剂

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一种能够降解和重塑ECM(如胶原、层黏连蛋白、纤维连接蛋白和其他糖蛋白)的蛋白水解酶,MMP受基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of MMP, TIMP)的特异性调节。TIMP是一类由机体自身产生的最重要的调节细胞外MMP活性的酶家族,活化的MMP和游离的TIMP之间的平衡决定了MMP的整体活性,当MMP在细胞外的表达强于TIMP的抑制作用时,可促进细胞增殖<sup>[22]</sup>。Kim等<sup>[23]</sup>研究发现,通过下调MMP-3和MMP-13的表达可以抑制翼状胬肉成纤维细胞的增殖和迁移,MMP-3可能在ECM重构中发挥关键作用,因为其可以激活其他潜在形式的MMP,包括MMP-1、MMP-7和MMP-9;过量的MMP-13可导致ECM不受控制地降解,使翼状胬肉复发。TIMP通过参与炎症反应、组织重塑、血管生成等途径抑制翼状胬肉的侵袭性<sup>[24]</sup>,Lee等<sup>[25]</sup>研究发现,软骨细胞来源的细胞外基质(chondrocyte-derived extracellular matrix, CDECM)降低了翼状胬肉上皮细胞中MMP-9的表达,增加了TIMP-1和TIMP-2的表达,减少了翼状胬肉上皮组织的侵袭性与迁移性。ECM重塑是翼状胬肉的一个显著特征,维持MMP和TIMP之间的平衡是必要的,这提示任何能够打破这种平衡的干扰均可能导致翼状胬肉的发生。

### 7 转录相关因子

**7.1 缺氧诱导因子** 缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIF)是基本螺旋-环-螺旋(bHLH)/PAS家族的一种转录因子,在细胞对缺氧的适应性反应中起着关键作用。HIF-1 $\alpha$ 是HIF-1的氧敏感亚基,参与调节多种能量代谢、血管生成和凋亡的靶基因转录,并参与VEGF的表达调控<sup>[11]</sup>。缺氧条件下,HIF-1 $\alpha$ 可以与HSP90相结合,减少HIF-1 $\alpha$ 的泛素化和降解,增加HIF-1 $\alpha$ 的核易位,使HIF-1 $\alpha$ 转录活性增强,并保持稳定<sup>[21]</sup>。Pagoulatos等<sup>[21]</sup>研究发现,翼状胬肉组织的所有上皮层中均可检测到HIF-1 $\alpha$ 的表达,在正常结膜组织中只有少量上皮细胞表达HIF-1 $\alpha$ ;与原发翼状胬肉组织相比,复发性翼状胬肉组织中HIF-1 $\alpha$ 及HSP的表达均明显升高。Dong等<sup>[11]</sup>研究发现,进展期翼状胬肉组织中HIF-1 $\alpha$ 的表达明显高于静止期翼状胬肉组织。翼状胬肉中HIF-1 $\alpha$ 的激活可能不仅是缺氧的结果,也可能是多种机制导致的,如癌基因激活和生长因子信号通路的作用等,Pagoulatos等<sup>[21]</sup>认为在这些机制中,核易位起到了重要作用。新生血管的产生增加了翼状胬肉的增殖性,这可能促进了翼状胬肉从静止期向进展期的转化。激活的HIF-1可促进VEGF的转录,从而激活一系列信号转导通路,参与翼状胬肉的复发。

**7.2 信号传感器和转录激活因子** 信号传感器和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)家族由多种转录因子组成,这些转录因子在增殖、分化、凋亡和血管生成等细胞生理过程中发挥着复杂和重要的作用,其中STAT3是一种DNA结合蛋白,也是VEGF

基因的直接转录激活因子,参与调节各种生物过程,包括细胞生长、凋亡和恶性转化等。Dong等<sup>[11]</sup>研究发现,与正常结膜组织的上皮细胞相比,STAT3在翼状胬肉组织的上皮细胞表达显著升高,并且进展期翼状胬肉组织中的表达高于静止期翼状胬肉组织,表明STAT3可能通过直接或间接的方式促进血管生成,从而促进翼状胬肉的产生。

## 8 小结

翼状胬肉作为我国常见的眼表疾病之一,不仅损害眼表外观,甚至可导致失明,但至今翼状胬肉具体的发病机制尚不明晰。通过探究相关因子在翼状胬肉发生过程中的作用机制发现,翼状胬肉的发病机制是一个复杂的多因素过程,涉及各因素之间的相互作用,而不是一个单一的过程,且多数因子是通过新生血管的产生、EMT及炎症反应促使翼状胬肉的发生与发展,这也为今后的进一步研究提供了思路。

## 参考文献

- 1 Mahesh M, Mittal SK, Kishore S, et al. Expression of p53 and Ki-67 proteins in patients with increasing severity and duration of pterygium. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(4): 847-850
- 2 Cao D, Ng TK, Yip YWY, et al. p53 inhibition by MDM2 in human pterygium. *Exp Eye Res* 2018; 175: 142-147
- 3 Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes *in vivo* with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993; 74(4): 609-619
- 4 Turan M, Turan G. Bcl-2, p53, and Ki-67 expression in pterygium and normal conjunctiva and their relationship with pterygium recurrence. *Eur J Ophthalmol* 2020; 30(6): 1232-1237
- 5 Liu YL, Xu HC, An MX. mTORC1 regulates apoptosis and cell proliferation in pterygium via targeting autophagy and FGFR3. *Sci Rep* 2017; 7(1): 7339
- 6 Wu SQ, Xu QB, Sheng WY, et al. A novel role for Livin in the response to ultraviolet B radiation and pterygium development. *Int J Mol Med* 2020; 45(4): 1103-1111
- 7 Pearlman RL, Montes de Oca MK, Pal HC, et al. Potential therapeutic targets of epithelial-mesenchymal transition in melanoma. *Cancer Lett* 2017; 391: 125-140
- 8 Zhou JQ, Jiang H. Livin is involved in TGF- $\beta$ 1-induced renal tubular epithelial-mesenchymal transition through lncRNA-ATB. *Ann Transl Med* 2019; 7(18): 463
- 9 Xu YX, Zhang LY, Zou DL, et al. Differential expression and function of survivin during the progress of pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(12): 8480-8487
- 10 Konstantopoulou K, Tsiambas E, Baliou E, et al. Deregulation of p53/survivin apoptotic markers correlated to PTEN expression in pterygium neoplastic cells. *J BUON* 2018; 23(3): 826-831

- 11 Dong SQ, Wu XY, Xu YT, et al. Immunohistochemical study of STAT3, HIF-1 $\alpha$  and VEGF in pterygium and normal conjunctiva: experimental research and literature review. *Mol Vis* 2020; 26: 510-516
- 12 Simon LS, Keshav V, Baharozian C, et al. Thrombospondin 1 polymorphism associated with decreased expression and increased risk of pterygium. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 2021; 259(8): 2301-2307
- 13 Elgouhary SM, Elmazar HF, Naguib MI, et al. Role of oxidative stress and vascular endothelial growth factor expression in pterygium pathogenesis and prevention of pterygium recurrence after surgical excision. *Int Ophthalmol* 2020; 40(10): 2593-2606
- 14 Ljubojević V, Gajanin R, Amidžić L, et al. The expression and significance of p53 protein and Ki-67 protein in pterygium. *Mil Med Pharm J Serbia* 2016; 73(1): 16-20
- 15 Park M, Mazalo J, di Girolamo N. Insulin-like growth factor binding protein-7: a marker of conjunctivalization in an animal model of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf* 2019; 17(3): 447-457
- 16 He SY, Huang YF, Dong SQ, et al. miR-199a-3p/5p participated in TGF- $\beta$  and EGF induced EMT by targeting DUSP5/MAP3K11 in pterygium. *J Transl Med* 2020; 18(1): 332
- 17 Tao YJ, Chen Q, Zhao C, et al. The *in vitro* anti-fibrotic effect of Pirfenidone on human pterygium fibroblasts is associated with down-regulation of autocrine TGF- $\beta$  and MMP-1. *Int J Med Sci* 2020; 17(6): 734-744
- 18 Demiryürek S, Saracaloglu A, Kimyon S, et al. Increased expressions of ICAM-2 and ICAM-3 in pterygium. *Curr Eye Res* 2019; 44(6): 645-650
- 19 Lyck R, Enzmann G. The physiological roles of ICAM-1 and ICAM-2 in neutrophil migration into tissues. *Curr Opin Hematol* 2015; 22(1): 53-59
- 20 Dogan AS, Onder E, Arikok AT, et al. Claudin-1 expressions decrease in pterygium with respect to normal conjunctiva. *Cutan Ocul Toxicol* 2016; 35(4): 315-318
- 21 Pagoulatos D, Pharmakakis N, Lakoumentas J, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , von Hippel-Lindau protein, and heat shock protein expression in ophthalmic pterygium and normal conjunctiva. *Mol Vis* 2014; 20: 441-457
- 22 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
- 23 Kim YH, Jung JC, Gum SI, et al. Inhibition of pterygium fibroblast migration and outgrowth by bevacizumab and cyclosporine A involves down-regulation of matrix metalloproteinases-3 and -13. *PLoS One* 2017; 12(1): e0169675
- 24 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
- 25 Lee H, Lee M, Lee Y, et al. Chondrocyte-derived extracellular matrix suppresses pathogenesis of human pterygium epithelial cells by blocking the NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Mol Vis* 2016; 22: 1490-1502