

眼部乳头状瘤的诊疗及预后现状

蹇欢, 何为民

引用: 蹇欢, 何为民. 眼部乳头状瘤的诊疗及预后现状. 国际眼科杂志 2021; 21(3): 471-475

作者单位: (610041) 中国四川省成都市, 四川大学华西医院眼科

作者简介: 蹇欢, 四川大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼眶病。

通讯作者: 何为民, 毕业于四川大学, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼眶病. hewm888@hotmail.com

收稿日期: 2020-05-18 修回日期: 2021-01-26

摘要

眼部鳞状细胞乳头状瘤普遍被认为是一种常见的与人乳头瘤病毒 (HPV) 感染、紫外线照射等因素密切相关的眼部良性肿瘤, 但是其病因尚未明确。病变往往表现为菜花或海绵状的灰白或肉粉色肿物, 可见于结膜、泪阜、角膜缘、眼睑皮肤及眼眶等部位, 采用前节高分辨率光学相干断层扫描 (HR-OCT)、超声生物显微镜 (UBM) 等检查手段结合术后病理检查可以确诊。该疾病有一定的复发倾向, 一些学者认为生长部位、细胞异型性、治疗方式等可能是影响疾病复发的因素。目前临床治疗以手术切除为主, 部分加以术中冷冻、羊膜移植、丝裂霉素 (MMC)、干扰素 α -2b (IFN α -2b)、5-氟尿嘧啶 (5-FU) 等辅助治疗方法, 有研究发现合理规范的辅助治疗对于减少复发有一定作用, 但仍需要进一步的大样本研究证实。

关键词: 乳头状瘤; 眼部; 人乳头瘤病毒; 治疗; 复发

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.19

Diagnosis, treatment and prognosis of ocular papilloma

Huan Jian, Wei-Min He

Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Wei-Min He. Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. hewm888@hotmail.com

Received: 2020-05-18 Accepted: 2021-01-26

Abstract

• Ocular squamous cell papilloma is a common benign ocular tumor which has been associated with human papillomavirus (HPV) infection, ultraviolet (UV) radiation exposure, etc., but the pathogenesis still remains uncertain. The tumor often shows a fleshy or gray-white mass with a cauliflowerlike or spongylike appearance involving the conjunctiva, caruncle, limbus, eyelid or

orbit. It can be diagnosed by combined examinations including high-resolution optical coherence tomography (HR-OCT), ultrasound biological microscope (UBM) and histopathological examination. Risk factors for local recurrence of ocular squamous cell papilloma may include location of the tumor, cellular atypia and ways of treatment. Surgery has historically been the mainstay of treatment. In addition, adjunctive therapies including cryotherapy, amniotic membrane transplantation, mitomycin (MMC), interferon α -2b (IFN α -2b) or 5-fluorouracil (5-FU) may also help to improve the local control. However, more studies are still needed to prove the effects of adjuvant therapy to surgery in ocular squamous cell papilloma.

• KEYWORDS: papilloma; ocular; human papillomavirus; treatment; recurrence

Citation: Jian H, He WM. Diagnosis, treatment and prognosis of ocular papilloma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(3): 471-475

0 引言

乳头状瘤作为人体常见的良性肿瘤之一, 多表现为外生型菜花样外观, 可以发生在全身多处部位, 常见于生殖器、尿道等处, 与性行为等导致的低危型人乳头瘤病毒 (HPV) 感染 (以 6、11 型为主) 关系密切; 而在眼部发病者多见于结膜组织、眼睑皮肤等处, 偶发于眼眶, 眼部病变与 HPV 的关系有待进一步研究。眼部鳞状细胞乳头状瘤可见于各个年龄段, 以 20~40 岁的中青年男性居多, 单发为主。目前乳头状瘤病变极少恶化, 部分可表现为自发消退, 但复发率较高^[1-2], 根据文献不完全统计复发率约为 3%~22%。探索其病因、复发的原因和如何减少复发率成为了临床目前最关注的问题。

1 流行病学及危险因素

1.1 流行病学 眼部乳头状瘤为眼部常见的良性肿瘤之一, 可发生于各年龄段, 最常见于 20~40 岁人群, 以男性为主, 从危险因素推测可能与该年龄段处于 HPV 感染活跃期, 且男性劳作暴露于紫外线下时间更久有关。而位于眼眶的乳头状瘤发病人群年龄偏大, 多在 49~72 岁左右, 研究认为发生于该处的病变往往由泪道系统的病变转移造成^[3-4]。

1.2 危险因素 目前眼部乳头状瘤病因尚不明确, 但是许多研究表明 6、11 型 HPV 与该病关系密切^[5-8], 也有少部分患者存在高风险 HPV (16、18 型) 以及其他亚型感染^[9]。眼部乳头状瘤按照是否感染 HPV 可分为传染性和非传染性两类, 传染性病变多见于小儿和性活跃的青年, 多为双

眼发病,而非传染性病变则多见于老年人^[3]。HPV 在外生型病变阳性率更高,推测与其上皮角化程度更高,易发生 HPV 复制这一病理特点有关^[10]。此外,有研究在正常的结膜组织中也发现了 HPV^[11],表明并非所有感染了 HPV 的人都会发生乳头状瘤,存在其他影响疾病发生的因素。

紫外线照射是近年备受关注的另一可疑病因^[5,12],推测与病变多位于球结膜、角巩膜缘、泪阜、眼睑皮肤等最常暴露的部位有关。Asadi-Amoli 等^[13]发现每年大于 180d 的日照与结膜的癌症或癌前病变关系密切,提示紫外线会影响结膜鳞状细胞病变。此外,化学物品接触史、眼损伤史、维生素 A 缺乏、免疫缺陷和破坏、吸烟等因素也与本病有一定关联^[5,12]。Manzouri 等^[14]研究发现患者在使用环孢霉素软膏治疗异位性角膜结膜炎后结膜发生乳头状瘤病变,推测与眼局部的 T 细胞免疫改变有关,提示局部免疫改变可能为病因之一。目前对于眼眶部位的乳头状瘤来源说法较多的是多由泪囊的内翻性病变侵袭扩散而来,往往具有高度恶变倾向^[3-4]。

2 临床表现

乳头状瘤在结膜处多为单发,而在眼睑皮肤处常为多发^[3]。病变最常位于球结膜、睑结膜、泪阜、角巩膜缘、内眦、睑缘及眼睑皮肤,偶见于角膜、眼眶、泪小管等部位^[1,3,15-16]。多数病变生长较为缓慢,活动性较好,可分为外生型(进一步分为有蒂型和无蒂型)和内生型,其中外生型病变最为常见,有蒂型病变多见于青年患者,呈肉红色菜花样外观,质脆触之易出血;无蒂型多见于老年患者,呈海绵状匍匐蔓状生长,有时表面白色角化,早期多围绕角膜缘,随后逐渐向角膜和结膜双向生长,晚期可能癌变^[7,16-17]。眼睑皮肤的病变往往表现为有蒂型,呈肤色,表面可见角化和白痴^[3]。内生型乳头状瘤较罕见,由褶皱组成并向基质内侵,可表现为色素沉着,易误诊为色素痣及恶性黑色素瘤^[10,18]。此外,Reena 等^[19]曾报道过 1 例外观酷似恶性肿瘤的罕见乳头状瘤,表面粗糙伴有溃疡、质地坚硬、色素沉着伴角化过度,最终病理示乳头状瘤。

3 病理特征及 HPV 检测

乳头状瘤的主要病理表现为分叶状,表面覆盖有鳞状上皮细胞,中央为纤维血管组织,有较多的杯状细胞,其中位于结膜的病变以增生柱状上皮为主,位于角膜缘的乳头状瘤以复层鳞状上皮为主,伴不同程度角化^[9]。本病总体恶性程度不高^[20-21],但是发生于老年人的病变、无蒂型以及内翻性肿瘤的恶变几率稍高^[3,16]。

除形态学检查以外,也应当对病变组织进行 HPV 检测。可以采用免疫组化、原位杂交以及 PCR 检测法、酶切信号放大技术、RNA 检测、HPV 致癌蛋白检测(E6、E7 抗体检测)、细胞形态学(凹空细胞)等检测手段,近年来临床上应用广泛的方法为免疫组化、原位杂交技术及 PCR 检测法^[22]。明确病灶是否存在 HPV 感染并确定其亚型对于疾病的治疗以及预后判断十分重要。研究发现,HPV 可能会影响乳头状瘤的生长特点,HPV 阳性病变主要位于角巩膜缘以外的部位,由杯状细胞和基底细胞样细胞组成,几乎无弹性组织,而阴性病变则表现相反;多发性乳头状瘤被认为与 HPV 的多部位感染模式有关;结膜处病变

多见于中、下部,可能与 HPV 对结膜的中、下部亲和力较高、泪水冲刷以及揉擦眼睛等因素有关^[2]。

4 诊断

乳头状瘤较小时患者一般无不适主诉,若长在穹窿结膜、泪小管、眼眶等隐蔽部位易造成病情延误^[12,16],若病变体积较大,部分患者会有异物感、血性泪液、畏光等主诉,位于眼睑的病变易造成眼睑外翻、闭合不全导致暴露性角膜病变等并发症^[23-24]。

辅助检查宜选择无创操作,因为活检可能会引起病毒的传播^[23],除了在裂隙灯下直接观察病灶外,还可以选用前节高分辨率光学相干断层扫描(HR-OCT)、超声生物显微镜(UBM)、活体共焦显微镜(IVCM)、印迹细胞学等检查辅助诊断^[25]。HR-OCT 与组织病理学有很好的相关性,但缺点是无法鉴别细胞的异型性,在诊断较大的病变时,高反射的上皮可能会产生阴影从而使分界面变得模糊,遇到色素沉着较多的内生型乳头状瘤会阻碍光线进入深层组织从而难以确定病变的后界,此外穹窿和泪阜的病变在 HR-OCT 上很难成像^[26-27]。印迹细胞学检查可以减轻患者的不适感,并且能检测病变的细胞,但是只能检测病变部位的表面细胞,无法代表整个标本的组织学特性^[28]。眼部 CT 对于发现以及明确眼眶病灶范围具有很大临床意义,便于手术方案制定以及完整切除病灶,有时可以发现眼眶内的病变对于周围骨质的侵犯^[4]。由于术前不宜活检,故在诊断时应当仔细与鳞状细胞癌、内翻性毛囊角化病、翼状胬肉、结膜淋巴瘤、血管瘤、结膜尖锐湿疣等常见眼部肿物鉴别^[1,17,20,24]。

5 治疗

眼部乳头状瘤的治疗目前多以手术切除为主,此外加以冷冻及药物等辅助治疗。

5.1 手术切除 手术切除时应采取非接触切除技术,避免穿破病变组织以减少病毒传播的几率^[29],并且单纯手术切除也可能会引起病毒扩散以及刺激肿瘤生长,故切除后可以使用局部冷冻(包括改良的双冷冻融解技术)或烧灼等方法破坏周边残余肿瘤细胞以减少术后复发几率^[7]。创面较大者可采用羊膜移植进行处理,羊膜含生长因子,具有减少瘢痕增生、促进伤口愈合、减轻炎症和血管化反应等作用^[29-30],可减少患者复发的几率^[31]。术后仅有轻微且短暂不适感^[30]。此外,对于乳头状瘤恶变者需要考虑眼球摘除术,累及眼眶的恶性病变者需要进行眼眶内容物切除术并根据恶变及扩散程度辅以术后放疗。手术切除具有一定风险,如漏切病变组织^[23],术后瘢痕牵拉以及角膜缘处较大的切口可能会导致角膜缘干细胞减少等^[7],尤其对于眼睑皮肤及睑缘的病变切除时应注意外观以及对眼睑功能的影响^[32]。

5.2 辅助治疗 辅助疗法可以弥补手术治疗中可能存在的切除不完全以及复发等缺陷,常见的辅助治疗药物有丝裂霉素(MMC)、干扰素 α -2b(IFN α -2b)、聚乙二醇干扰素 α -2b(PegIFN α -2b)、抗血管内皮生长因子、5-氟尿嘧啶(5-FU)、西咪替丁、二硝基氯苯(DNCB)等^[7,29,33-36]。不同个体对药物治疗的疗效可能存在差异,笔者查阅的 3 篇个案报告中^[37-39],提到患者使用干扰素(IFN)疗效不理想后转用 MMC 或其他治疗方式获得了更好的疗效,但

表1 本文所参考系统回顾性研究的相关内容

作者	例数	男/女(例)	单发/多发(眼)	峰值年龄(岁)	复发率	HPV 阳性率	HPV 亚型
Huang 等 ^[33]	22	16/6		21~40	22.70%	高风险 HPV(-)	
Yazu 等 ^[31]	5	4/1			60%	20%	16,18
Ramberg 等 ^[10]	4	2/2			0	1例(+)	58
Belfort 等 ^[35]	6	4/2	5/1		0		
Moyer 等 ^[8]	21					9例(-)	
Ogun 等 ^[12]	26	15/11	10/16	30~40	3.85%	53.85%	
Sjö 等 ^[2]	219	132/87	205/14	20~39	11%		
艾思明等 ^[29]	44	27/17		2~10	18.18%		
王宏等 ^[15]	119	80/39	87/6		3.36%		
Asadi-Amoli 等 ^[13]	45	26/19		0~39			
孟宪实等 ^[16]	40	22/18	27/14	19~40	0	42.5%	6,11,82,59
Mlakar 等 ^[44]	25	17/8			8%	76%	6,11
Kaliki 等 ^[21]	73	46/27	60/13	31~40	3%	其中3例受检者中1例(+)	6,11
李娟娟等 ^[20]	18	11/7			22.22%		

Lee 等^[34]提出 IFN 起效时间较长,分析可能与上述现象有关。除药物治疗外的其他辅助治疗措施如术中冷冻技术、模式激光扫描光凝、光动力疗法、CO₂激光治疗等可以减少患者术后对药物的依赖,对于较小的病变也可以考虑直接使用激光治疗(具有损伤小、无瘢痕、迅速杀灭病毒等优点),但是其治疗效果仍待进一步考量^[3,7,21,35]。

此外,药物的副作用以及患者依从性仍需关注。研究表明,上述药物可能的副作用包括局灶性基质融解、角结膜炎、角膜瘢痕形成、血管翳、过敏、泪小点狭窄、角膜缘干细胞缺乏、葡萄膜炎、胃肠穿孔、动脉血栓栓塞等^[34,40-42],但症状往往较为短暂、轻微且发生率不高。

6 预后及复发

6.1 预后情况 眼部乳头状瘤部分可以自发消退,极少恶化,但复发却并不少见^[1-2],尤其见于儿童、青少年患者^[21]以及眼眶病变^[3]。多数患者复发后经过积极治疗可再次去除病变,但是也不乏个别患者复发后进一步转变为恶性病变。Huang 等^[33]发现1例患者在多部位复发后发展为非角化性癌,提示应当对复发患者予以重视,关注其病理检查结果并及时采取干预措施。

6.2 影响复发的因素 关于影响患者复发的因素有多种推论:(1)单纯手术切除:Huang 等^[33]研究中将患者按照复发情况进行分组,发现仅行手术切除者复发率明显高于加用辅助治疗措施的患者($P=0.039$),提示单一的手术治疗可能会增加复发几率;(2)侵犯角膜的乳头状瘤:Huang 等^[33]研究中同样发现当乳头状瘤侵犯至角膜时,其复发率的增加有统计学意义($P=0.043$),笔者猜测可能与蔓延至角巩膜缘处的病变活动性不佳,深部黏连紧密,而可能导致切除不完整有关;(3)上皮异型性及 ki67 和 p53 的表达:Yazu 等^[31]研究认为肿瘤细胞的异型性程度以及 ki67 和 p53 基因的表达可能会增加结膜乳头状瘤复发的可能,但是缺乏统计学分析的支持,该结论仍需要更大样本的研究来证实;(4)手术时未完整切除病灶^[17]:手术时若无法完整切除病灶往往会导致疾病的复发,尽管术前准备充分,由于部分病变边界不清、术中出血等导致难以判断边界以及病变扩散等原因则令医师在术中难以完整切除,从

而导致病灶残留;(5)羊膜可能会减少复发率:羊膜具有减少瘢痕增生、促进伤口愈合、减轻炎症和血管化反应等作用^[29-30],可能会减少患者复发的几率^[31]。此外,关于 HPV 与疾病复发的关系研究不多,Yazu 等^[31]研究发现病变复发与 HPV16、18 似乎无明显联系,分析原因可能与未检测其他亚型 HPV 以及并非所有乳头状瘤均由 HPV 引起等因素有关,认为仍需要更加全面的研究来探究其关系。

6.3 复发控制措施 在上述复发因素中可控性最高的为治疗方式,研究表明在有些情况下辅助治疗可以减少病情复发的几率, Lee 等^[34]发现患者经过3次单纯手术切除均复发,第4次接受了手术联合贝伐单抗治疗后,随访37mo 未见复发。Yuen 等^[5]观察患者经历了数次切除、烧灼、冷冻治疗后病情反复,在末次治疗中添加了 MMC 治疗后未见复发,说明必要时使用辅助治疗可以应对部分复发病情,建议医师应当结合患者的实际情况(如细胞异型性、是否侵及角膜等)评估是否加用药物等辅助治疗。对于确诊复发的患者应仔细判断其复发的原因,并且采取相应的措施,使用合理的辅助治疗,对于某些治疗不敏感的患者应当及时更换其他药物以尽快控制疾病发展,避免其在多次复发后转为恶性。不过加用辅助治疗方式仅仅是控制疾病复发的一个方面,临床上不乏有仅行单纯手术切除后就不再复发的患者^[18],手术加药物辅助治疗后仍复发3次的患者^[14]。

内生型乳头状瘤的恶变危险性更高(有学者认为这与泪道系统或副鼻窦内发生的内生型乳头状瘤的高复发和恶变率有关),如由泪道系统侵犯至眼眶的乳头状瘤恶性几率较高^[3],故在诊断和治疗上应当更加严格谨慎^[6,10];但是也有学者提出发生于结膜处的内生型乳头状瘤通常是良性的,其恶变转化率约为5%~15%^[43-44]。笔者建议对于内生型病变在尽可能完整地切除肿瘤的基础上,应当加用一定的辅助治疗措施,同时密切关注患者的病理检查结果并密切随访,以防止可能的复发以及恶变。

7 小结

鳞状细胞乳头状瘤作为眼部常见的良性肿瘤之一,复发率较高(表1),如何减少疾病复发率始终是临床关注的

重点。目前治疗方式均以手术切除为主,部分患者加用辅助治疗,研究表明对二次及多次复发的患者使用手术加辅助治疗的方案多数可取得较好疗效,建议眼科医师在手术过程中应尽量完整切除病变组织,并且采用冷冻、术后药物使用等方式以减少复发,对于具有异型性高、累及角膜等可疑复发因素者更应当注意治疗措施的选用,术后患者应定期随访。此外,对于内生型乳头状瘤尤其是发生于泪囊和眼眶的此类恶变几率较高的病变还应当注意临床表现及病理结果,做到早期干预。从可疑致病因素方面考虑,预防 HPV 感染、减少眼部紫外线暴露时间对于降低眼部乳头状瘤的发生风险有一定帮助。期待今后有更多的大样本研究揭示眼部乳头状瘤的确切病因和复发的影响因素,明确减少疾病复发的措施。

参考文献

1 Kalogeropoulos C, Koumpoulis I, Papadiotis E, et al. Squamous cell papilloma of the conjunctiva due to human papillomavirus (HPV): presentation of two cases and review of literature. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1553-1561

2 Sjö N, Heegaard S, Prause JU. Conjunctival papilloma. A histopathologically based retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand* 2000c; 78(6): 663-666

3 易细香, 余杨桂, 李景恒. 眼部乳头状瘤的治疗. *临床眼科杂志* 2004; 12(4): 381-383

4 Hardy AW, Dwivedi RC, Masterson L, et al. Inverted papilloma of lacrimal sac invading into the orbit: case report and review of literature. *J Cancer Res Ther* 2015; 11(1): 238-240

5 Yuen HK, Yeung EF, Chan NR, et al. The use of postoperative topical mitomycin C in the treatment of recurrent conjunctival papilloma. *Cornea* 2002; 21(8): 838-839

6 Lassalle S, Maschi C, Caujolle JP, et al. Inverted conjunctival papilloma: a certainly underestimated high-risk lesion for carcinomatous transformation—a case report. *Can J Ophthalmol* 2017; 52(1): e30-e31

7 Theotoka D, Morkin MI, Galor A, et al. Update on Diagnosis and Management of Conjunctival Papilloma. *Eye Vis (Lond)* 2019; 6: 18

8 Moyer AB, Roberts J, Olsen RJ, et al. Human Papillomavirus - Driven Squamous Lesions: High-Risk Genotype Found in Conjunctival Papillomas, Dysplasia, and Carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2018; 40(7): 486-490

9 冯珂, 陈鹏, 孔宇, 等. 复发性角膜缘型结膜鳞状上皮乳头状瘤 1 例及文献回顾. *国际眼科杂志* 2011; 11(9): 1574-1576

10 Ramberg I, Sjö NC, Bonde JH, et al. Inverted papilloma of the conjunctiva. *BMJ Open Ophthalmol* 2019; 4(1): e000193

11 Karcioglu ZA, Issa TM. Human papilloma virus in neoplastic and non-neoplastic conditions of the external eye. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(7): 595-598

12 Ogun OA, Ogun GO, Bekibele CO, et al. Squamous papillomas of the conjunctiva: A retrospective clinicopathological study. *Niger J Clin Pract* 2012; 15(1): 89-92

13 Asadi-Amoli F, Ghanadan A. Survey of 274 patients with conjunctival neoplastic lesions in Farabi Eye Hospital, Tehran 2006-2012. *J Curr Ophthalmol* 2015; 27(1-2): 37-40

14 Manzouri B, Luthert PJ, Larkin DF. Papilloma development and long-term ciclosporin use in chronic ocular allergy with associated keratoconus. *Eye Contact Lens* 2013; 39(6): 402-404

15 王宏, 罗燕, 李海燕. 结膜乳头状瘤 119 例临床病理特征分析. *肿瘤研究与临床* 2018; 30(7): 487-489

16 孟宪实, 刘小伟. 结膜乳头状瘤的临床特点分析. *中华眼科杂志* 2019; 55(5): 369-373

17 Falco LA, Grusso PJ, Skolnick K, et al. Topical interferon alpha 2 beta therapy in the management of conjunctival papilloma. *Optometry* 2007; 78(4): 162-166

18 Bhusan G, Raina UK, Gupta A, et al. Inverted mucoepidermoid papilloma of conjunctiva in a child. *J AAPOS* 2015; 19(3): 266-267

19 Reena S, Mani K, Brahma Deo S, et al. Ulcerative Squamous Eyelid Papilloma: A Rare Presentation. *J Ophthalmic Vis Res* 2019; 14(4): 509-512

20 李娟娟, 吴敏, 胡竹林. 眼结膜乳头状瘤的临床病理分析. *临床与实验病理学杂志* 2011; 27(3): 315-316

21 Kaliki S, Arepalli S, Shields CL, et al. Conjunctival papilloma: features and outcomes based on age at initial examination. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(5): 585-593

22 徐帅师, 李圆龙, 孟璐, 等. 人乳头瘤病毒检测方法研究进展. *中国微生态学杂志* 2019; 31(7): 854-858

23 Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004; 49(1): 3-24

24 Vass A, Vass G, Kis EG, et al. Giant Squamous Cell Papilloma of the Eyelid-Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Case Rep Ophthalmol Med* 2019; 2019: 5830493

25 Karp CL. Evolving Technologies for Lid and Ocular Surface Neoplasias: Is Optical Biopsy a Reality? *JAMA Ophthalmol* 2017; 135(8): 852-853

26 Shousha MA, Karp CL, Canto AP, et al. Diagnosis of ocular surface lesions using ultra-high-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013; 120(5): 883-891

27 Nanji AA, Sayyad FE, Galor A, et al. High-Resolution Optical Coherence Tomography as an Adjunctive Tool in the Diagnosis of Corneal and Conjunctival Pathology. *Ocul Surf* 2015; 13(3): 226-235

28 Barros JN, Lowen MS, Ballalai PL, et al. Predictive index to differentiate invasive squamous cell carcinoma from preinvasive ocular surface lesions by impression cytology. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(2): 209-214

29 艾思明, 吴中耀, 庞友鉴, 等. 44 例结膜乳头状瘤临床分析. *中国实用眼科杂志* 2004; 22(5): 350-352

30 Queiroz de Paiva AR, Abreu de Azevedo Fraga L, Torres VL. Surgical Reconstruction of Ocular Surface Tumors Using Fibrin Sealant Tissue Adhesive. *Ocul Oncol Pathol* 2016; 2(4): 207-211

31 Yazu H, Dogru M, Miyauchi J, et al. Association of Epithelial Atypia With Recurrence After Surgical Excision in Conjunctival Papilloma. *Eye Contact Lens* 2018; 44 Suppl 1: S77-S81

32 Lee BJ, Nelson CC. Intralesional interferon for extensive squamous papilloma of the eyelid margin. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2012; 28(2): e47-e48

33 Huang YM, Huang YY, Yang HY, et al. Conjunctival papilloma: Clinical features, outcome, and factors related to recurrence. *Taiwan J Ophthalmol* 2018; 8(1): 15-18

34 Lee CY, Chen HC, Meir YJ, et al. Subconjunctival injection of bevacizumab for recurrent conjunctival papilloma: a case report. *Can J Ophthalmol* 2017; 52(5): e156-e159

35 Belfort RN, Isenberg J, Castillejos AG, et al. Novel treatment of papillomatous conjunctival lesions using pattern scanning laser photocoagulation: 1-Year results. *Ocul Surf* 2018; 16(3): 337-340

36 Kim JW, Abramson DH. Topical treatment options for conjunctival neoplasms. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(3): 503-515

37 Ganapathy PS, Plesec T, Singh AD. Conjunctival squamous papilloma refractory to interferon α -2b in a patient on systemic immunosuppression (tacrolimus). *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017;6:1-3

38 Manpreet S, Natasha G, Adit G, et al. Interferon alfa-2b in the management of recurrent conjunctival papillomatosis. *Indian J Ophthalmol* 2016;64(10):778-780

39 Hawkins AS, Yu J, Hamming AN, et al. Treatment of recurrent conjunctival papillomatosis with mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 1999;128(5):638-640

40 Russell HC, Chadha V, Lockington D, et al. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications. *Br J Ophthalmol* 2010;94(10):1316-1321

41 Rudkin AK, Dempster L, Muecke JS. Management of diffuse ocular surface squamous neoplasia: efficacy and complications of topical chemotherapy. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43(1):20-25

42 Venkateswaran N, Mercado C, Galor A, et al. Comparison of Topical 5-Fluorouracil and Interferon Alfa-2b as Primary Treatment Modalities for Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Am J Ophthalmol* 2019;199:216-222

43 Stagner AM, Jakobiec FA, Chi A, et al. Conjunctival inverted squamous papilloma: A case report with immunohistochemical analysis and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2015;60(3):263-268

44 Mlakar J, Kocjan BJ, Hosnjak L, et al. Morphological characteristics of conjunctival squamous papillomas in relation to human papillomavirus infection. *Br J Ophthalmol* 2015;99(3):431-436

中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

刊名	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	1891(3036)	2(2)	0.954(1.191)	1(4)	71.5	1
眼科新进展	1428(2775)	3(3)	0.902(1.656)	2(1)	65.3	2
中华实验眼科杂志	1021(1721)	4(4)	0.775(1.292)	3(3)	49.9	3
国际眼科杂志	2257(5484)	1(1)	0.628(1.628)	5(2)	49.3	4
中华眼科学杂志电子版	108	10	0.340	10	48.0	5
中华眼底病杂志	843	5	0.668	4	45.4	6
临床眼科杂志	467	7	0.470	6	33.9	7
中华眼视光学与视觉科学杂志	579	6	0.448	7	24.8	8
眼科	404	8	0.412	9	23.5	9
中国斜视与小儿眼科杂志	253	9	0.448	7	18.0	10

摘编自 2019 版《中国科技期刊引证报告》核心版和扩展版(括号里面为扩展版的统计指标)