

单眼双侧翼状胬肉临床特征和病理组织变化的研究

彭娟,毛雁,沙翔垠

作者单位: (510260) 中国广东省广州市, 广州医科大学附属第二医院眼科

作者简介: 彭娟, 毕业于中山大学中山眼科中心, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼表及眼底疾病。

通讯作者: 彭娟. sweetin245@163.com

收稿日期: 2017-05-08 修回日期: 2017-07-26

Investigation of the clinical and histopathological features of double pterygium

Juan Peng, Yan Mao, Xiang-Yin Sha

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China

Correspondence to: Juan Peng. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China. sweetin245@163.com

Received: 2017-05-08 Accepted: 2017-07-26

Abstract

• **AIM:** To investigate the differences of clinical signs and pathological structure of unilateral nasal pterygium and unilateral double pterygium

• **METHODS:** Retrospective study. Totally 11 unilateral nasal pterygium and 11 unilateral double pterygium were collected to observe the size of the tissue area, the classification of blood vessels, the transparency and the break-up time of tear film. The 11 surgically excised double pterygia (11 eyes) and 6 samples of normal conjunctiva were collected for the study. With 40g/L paraformaldehyde fixation, paraffin sections were stained with Haematoxylin-Eosin, to observe the differences with nasal and temporal pathology under light microscope.

• **RESULTS:** In unilateral double pterygium, the tear break-up time was significantly shorter than that of unilateral nasal pterygium ($t = 3.410, P = 0.003$). In unilateral nasal pterygium, there was a significant negative correlation between tear film break-up time and tissue size ($r = -0.927, P < 0.01$) and transparency ($r = -0.764, P < 0.01$). In unilateral double pterygium, the tear break-up time was significantly negatively correlated with the growth time ($r = -0.661, P < 0.05$), tissue size ($r = -0.775, P < 0.01$) and transparency ($r = -0.671, P < 0.05$). In unilateral double pterygium, compared with the temporal side, the quantity of the layers of corneal epithelial cells ($t = -7.351, P < 0.05$), vessels ($t = -7.400, P < 0.05$) and inflammatory cells ($t = -7.481, P < 0.05$) increased.

• **CONCLUSION:** Compared with unilateral nasal pterygium, the tear film break-up time of unilateral double pterygium was poor. In unilateral double pterygium, with high activity, the degree of proliferation of squamous epithelium, hyperplasia and inflammatory reaction are significantly higher than those of the temporal side.

• **KEYWORDS:** unilateral double pterygium; unilateral nasal pterygium; clinical signs; pathological tissue

Citation: Peng J, Mao Y, Sha XY. Investigation of the clinical and histopathological features of double pterygium. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(9):1746-1749

摘要

目的: 探讨单眼双侧翼状胬肉与单眼鼻侧翼状胬肉临床特征及病理组织结构的差异。

方法: 回顾性研究。选取单眼双侧翼状胬肉及单眼鼻侧翼状胬肉各11例11眼患者纳入研究, 观察其生长时间、组织面积大小、血管分级、透明度及泪膜破裂时间(BUT)。并对6例正常结膜组织及11例单眼双侧翼状胬肉组织标本采用40g/L多聚甲醛固定处理, 予石蜡包埋切片后行HE染色, 在光镜下观察其病理组织差异。

结果: 单眼双侧翼状胬肉泪液BUT较单眼鼻侧翼状胬肉显著缩短, 差异有统计学意义($t = 3.410, P = 0.003$)。单眼双侧翼状胬肉的BUT与其生长时间($r = -0.661, P < 0.05$)、组织大小($r = -0.775, P < 0.01$)、透明度($r = -0.671, P < 0.05$)均呈显著负相关; 单眼鼻侧翼状胬肉的BUT与其组织大小($r = -0.927, P < 0.01$)、透明度($r = -0.764, P < 0.01$)均呈显著负相关。单眼双侧翼状胬肉中鼻侧上皮细胞层数较颞侧增多($t = -7.351, P < 0.05$)、血管数量增加($t = -7.400, P < 0.05$)、炎症细胞数量增多($t = -7.481, P < 0.05$), 差异有统计学意义。

结论: 单眼双侧翼状胬肉较单眼鼻侧翼状胬肉泪膜稳定性差, 且单眼双侧翼状胬肉中鼻侧较颞侧鳞状上皮增生明显, 血管化及炎症反应显著, 活动性较高。

关键词: 单眼双侧翼状胬肉; 单眼鼻侧胬肉; 临床特征; 病理组织

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.9.36

引用: 彭娟, 毛雁, 沙翔垠. 单眼双侧翼状胬肉临床特征和病理组织变化的研究. 国际眼科杂志 2017;17(9):1746-1749

0 引言

翼状胬肉是眼科常见的眼表疾病, 主要表现为局部球结膜纤维血管呈三角形增生并侵犯角膜^[1]。多数患者的翼状胬肉生长在鼻侧球结膜, 鼻侧和颞侧同时生长者较少见。手术切除是单眼双侧翼状胬肉的主要治疗方法, 但术

后复发率较高。本研究拟探讨单眼双侧和单眼鼻侧翼状胬肉的临床特征及病理组织变化之间的区别与联系,对翼状胬肉的治疗及预后等具有重大意义。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2016-10/2017-03 在广州医科大学附属第二医院眼科行翼状胬肉切除联合结膜瓣转位加角膜缘干细胞移植术的单眼双侧翼状胬肉患者及单眼鼻侧翼状胬肉患者,前者为 11 例 11 眼的鼻侧及颞侧的翼状胬肉标本,患者年龄 60~77(平均 67±5.29)岁,其中男 4 例,女 7 例,发病时间 10a 余,发病部位:鼻侧侵入角膜缘内 2~5(平均 3.5±0.97)mm,颞侧侵入角膜缘内 2~8(平均 3.5±1.62)mm;后者为 11 例 11 眼的单眼鼻侧的翼状胬肉标本,患者年龄 59~83(平均 69±6.69)岁,其中男 2 例,女 9 例,发病时间 10a 余,发病部位:鼻侧侵入角膜缘内 3~8(平均 5.3±1.42)mm。入选标准:(1)患者为初发,即未进行过手术治疗的病例。(2)患者眼部未受过酸碱烧伤等外伤。(3)无长期使用滴眼液的基础疾病(如青光眼、干眼症等),且近 6mo 来未使用过任何局部滴眼液药物。(4)患者非从事过度紫外线暴露职业,如电焊工、长期户外活动职业等。(5)所有翼状胬肉患者行翼状胬肉切除术均由同一医师所为。6 例正常结膜组织取自眼库中捐献者死后 24h 内正常眼的非角膜缘结膜组织。患者术前均签署知情同意书,所有试验均遵循赫尔辛基宣言,并通过医院伦理委员会审查。

1.2 方法

1.2.1 评估翼状胬肉面积大小

用眼前节照相裂隙灯照相系统在 10 倍物镜下拍摄患者术前翼状胬肉大小,使用该软件自动测量功能计算出患者翼状胬肉面积的数值。本研究中所测量翼状胬肉面积大小以侵入角膜部分计算。

1.2.2 评估翼状胬肉血管分级

根据翼状胬肉组织体部血管分布及充血程度进行分级^[2]:V1:翼状胬肉的体部呈薄膜状,轻度充血,血管纤细,呈单向性,组织呈淡红色;V2:翼状胬肉的体部肥厚,血管轻度扩张,密度较 V1 增高,组织呈红色;V3:翼状胬肉体部明显肥厚,血管致密、怒张明显,组织呈深红色。本研究中,在单眼双侧翼状胬肉分别对其鼻侧及颞侧进行血管分级,并取级数较高一侧为该眼血管分级。

1.2.3 评估翼状胬肉透明度

通过翼状胬肉能否透见巩膜血管进行分级^[3]:T1:结膜呈萎缩状改变,从翼状胬肉体部可透见其下巩膜血管;T2:因翼状胬肉体部遮盖,其下巩膜上的血管欠清晰及少量可见;T3:从翼状胬肉体部完全无法透见其下巩膜血管。本研究中,单眼双侧翼状胬肉分别对其鼻侧及颞侧进行透明度分级,并取级数较高一侧为该眼透明度分级。

1.2.4 评估泪膜稳定性

分别对单眼双侧翼状胬肉及单眼鼻侧翼状胬肉患者于术前采用泪膜破裂时间(BUT)评估其泪膜的稳定性。检查方法:将 1% 荧光素钠滴入患眼结膜囊内,嘱患者瞬目数次,以使荧光素钠在角膜表面均匀分布,并尽量延长睁眼时间,在裂隙灯显微镜 9mm 钴蓝光束下观察,当出现斑状、线状或不规则干燥斑时,表示泪膜已经破裂,用秒表记录从最后一次瞬目至角膜干燥斑开始出现的时间,即为 BUT。重复 3 次取其平均值。

1.2.5 翼状胬肉病理组织观察

将正常结膜组、单眼双侧鼻侧翼状胬肉组及单眼双侧颞侧翼状胬肉组 3 组组织标

表 1 单眼双侧翼状胬肉及单眼鼻侧翼状胬肉患者组织血管分级及透明度计数统计 ($\bar{x}\pm s$,眼)

分组	眼数	血管分级	透明度
单眼双侧翼状胬肉	11	2.18±0.87	2.55±0.52
单眼鼻侧翼状胬肉	11	2.45±0.82	2.36±0.67
<i>t</i>		-0.755	0.707
<i>P</i>		0.459	0.488

本固定在 40g/L 多聚甲醛,常规脱水、石蜡包埋,作 4μm 连续切片,进行 HE 染色,在光学显微镜下观察标本各层次组织结构,对单眼双侧翼状胬肉鼻侧与颞侧病理表现进行比较:(1)上皮层计数:先在低倍镜(×100)下确定上皮层区域,然后在高倍镜(×400)下随机观察 10 个区域,计数每个区域的上皮层数,取其平均值作为该例患者上皮层数量。(2)血管数量计数:先在低倍镜(×100)下观察整个标本的大体轮廓,确定血管密度较高的区域,然后在高倍镜(×400)下随机观察 5 个视野并计数其血管数量,取其平均值作为该视野的血管数量。(3)炎症细胞计数:在高倍镜(×400)下随机选择 10 个视野并计数其炎症细胞数量,取其平均值作为该视野的炎症细胞数。

统计学分析:采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。各项测量指标用均数±标准差表示;每一项指标均经过方差齐性检验及正态性检验。两样本均数比较采用独立样本 *t* 检验,所有资料的相关性分析采用 Spearman 相关分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料及评估指标

单眼双侧翼状胬肉组织生长时间 13~20(平均 15.45±2.77)a,面积大小 7.40~16.53(平均 11.8±3.01)mm²;血管分级 V1 级 3 眼,V2 级 3 眼,V3 级 5 眼;透明度 T1 级 0 只,T2 级 5 只,T3 级 6 只。单眼鼻侧翼状胬肉组织生长时间 3~10(平均 5.64±2.01)a,面积大小 4.15~10.40(平均 6.16±2.11)mm²;血管分级 V1 级 2 眼,V2 级 2 眼,V3 级 7 眼;透明度 T1 级 1 只,T2 级 5 只,T3 级 5 只。从翼状胬肉组织生长时间、组织大小、血管分级及透明度四个方面,对单眼双侧翼状胬肉及单眼鼻侧翼状胬肉进行计数统计分析,发现:单眼双侧翼状胬肉患者较单眼鼻侧翼状胬肉患者组织生长时间较长且覆盖面积较大,差异有统计学意义(*t*=9.509,*P*<0.05;*t*=8.854,*P*<0.05);而血管分级及透明度二者差异无统计学意义(*t*=-0.755,*P*=0.459;*t*=0.707,*P*=0.488),见表 1。

2.2 单眼双侧及单眼鼻侧翼状胬肉患者 BUT 计数统计及 BUT 与临床评估指标相关性分析

单眼双侧翼状胬肉泪液 BUT 平均值为 1.27±0.47s,单眼鼻侧翼状胬肉泪液 BUT 平均值为 2.18±0.75s,单眼双侧翼状胬肉泪液 BUT 较单眼鼻侧翼状胬肉显著缩短,差异有统计学意义(*t*=3.410,*P*=0.003)。分别对单眼双侧及单眼鼻侧翼状胬肉生长时间、组织大小、血管分级及透明度与 BUT 进行 Spearman 相关分析。单眼双侧翼状胬肉的 BUT 与其生长时间(*r_s*=-0.661,*P*=0.027)、组织大小(*r_s*=-0.775,*P*=0.005)、透明度(*r_s*=-0.671,*P*=0.024)均呈显著负相关,而与血管分级相关性分析结果无统计学意义(*r_s*=-0.579,*P*=0.062);单眼鼻侧翼状胬肉的 BUT 与其组织大小(*r_s*=-0.927,*P*<0.01)、透明度(*r_s*=-0.764,*P*=

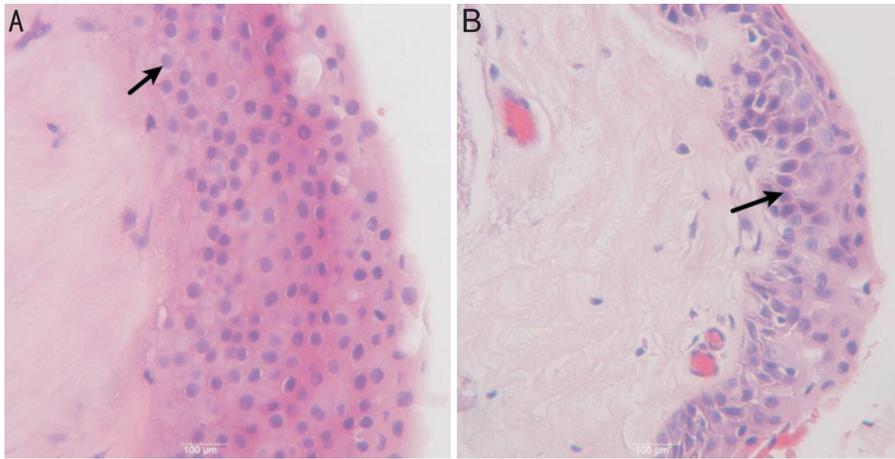


图1 单眼双侧翼状胬肉鼻侧及颞侧上皮层病理学改变(HE ×400) A:鼻侧翼状胬肉鳞状上皮增生较颞侧更加明显,最多近20层,并偶见程度不一的角化,表面复层鳞状上皮化生明显,杯状细胞增多;B:颞侧翼状胬肉上皮层可见不同程度增生,最多近10层。

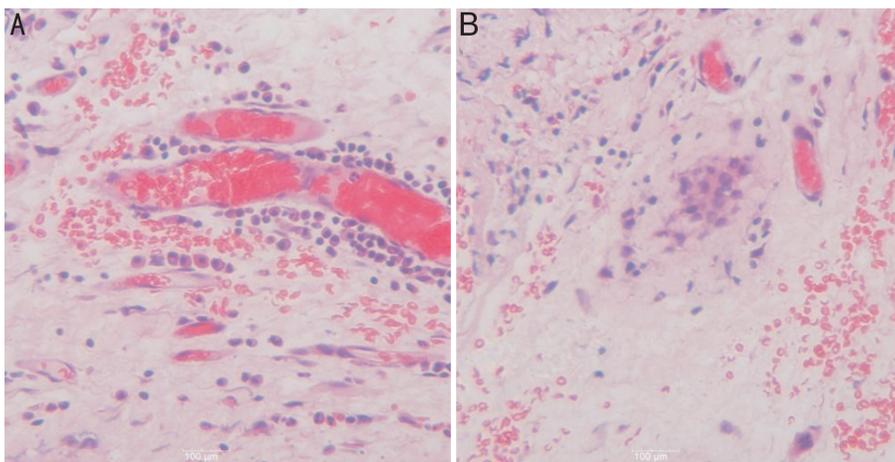


图2 单眼双侧翼状胬肉鼻侧及颞侧基质层病理学改变(HE ×400) A:鼻侧翼状胬肉基质层毛细血管较颞侧增多、致密,血管扩张,充血明显,血管周围炎症细胞浸润增多;B:颞侧翼状胬肉基质层纤维组织增生,少量间质血管充血,可见炎症细胞。

0.006)均呈显著负相关,差异有统计学意义,而与组织生长时间、血管分级相关性分析结果无统计学意义($r_s = -0.277, P=0.410; r_s = -0.314, P=0.347$)。即单眼双侧翼状胬肉组织生长时间越长、面积越大、透明度越差的患者,BUT越短;单眼鼻侧胬肉组织面积越大、透明性越差的患者,BUT越短。

2.3 HE染色结果

2.3.1 正常结膜组织病理学改变 正常结膜分为上皮层和基质层。上皮层近角膜缘处为复层鳞状上皮,由3~5层细胞组成,排列整齐;基质层由疏松的结缔组织构成,其间有散在的毛细血管,少量成纤维细胞、淋巴细胞及中性粒细胞。

2.3.2 单眼双侧翼状胬肉病理学改变 单眼双侧翼状胬肉鼻侧标本11例可见上皮增生明显,最多近20层(图1A),其中2眼上皮层伴有表层角化。基质浅层多表现为增生,成纤维细胞增生活跃,可见核分裂。基质深层可见胶原纤维弹性样变性,部分可见玻璃样变性。其间血管分布较致密,充血明显,炎症细胞增多(图2A)。颞侧标本上皮可见不同程度增生,最多近10层(图1B)。基质浅层HE染色中纤维组织增生,基质深层胶原纤维多呈卷曲样变性。少量间质血管充血,可见炎症细胞(图2B)。根

据单眼双侧翼状胬肉生长位置不同,分别从上皮细胞层数、血管及炎症细胞数量三方面进行计数统计分析,发现:(1)鼻侧翼状胬肉上皮细胞层数(14.00 ± 1.49 层)较颞侧(7.70 ± 2.26 层)增加,差异有统计学意义($t = -7.351, P < 0.05$);(2)鼻侧翼状胬肉血管数量(12.60 ± 2.07 个)较颞侧(5.60 ± 1.94 个)增多,差异有统计学意义($t = -7.400, P < 0.05$);(3)鼻侧翼状胬肉炎症细胞数量(18.40 ± 2.01 个)较颞侧(11.40 ± 2.17 个)增多,差异有统计学意义($t = -7.481, P < 0.05$)。

3 讨论

翼状胬肉是眼表常见疾病之一,多为单眼或双眼鼻侧发病,单眼双侧发病少见,手术切除是其主要的治疗方法。单眼双侧翼状胬肉手术方式繁多,但其术后复发率较高且患者术后不适感明显^[4]。

本研究发现单眼双侧翼状胬肉与单眼鼻侧翼状胬肉BUT均缩短,前者缩短更为显著。本研究还发现BUT与单眼鼻侧及单眼双侧翼状胬肉组织大小及透明度存在统计学意义,并还与单眼双侧翼状胬肉组织生长时间存在统计学意义,均呈负性相关。有研究表明翼状胬肉透明度越差,其组织增生及变性越显著^[5]。我们推测单眼双侧翼状胬肉组织BUT相较单眼鼻侧翼状胬肉减少,可能与单眼

双侧翼状胬肉生长时间较长、覆盖面积较大及组织较厚等因素有关,易导致泪液蒸发过快。本研究中虽然发现翼状胬肉透明度与单眼双侧及鼻侧翼状胬肉泪膜破裂时间均有相关性,但二者差异却无统计学意义,还需更大样本量来进一步研究。因此对于单眼双侧翼状胬肉患者发现病情后应尽快进行手术治疗,围术期注重眼表的保护,从而避免眼表损害的进一步发展,减轻患者的不适感。

本研究显示单眼双侧翼状胬肉中鼻侧上皮增生及表面复层鳞状上皮化生较颞侧更加明显,偶有角化,上皮细胞层数、杯状细胞增多,基底细胞排列致密,可见上皮细胞呈乳头样长入基质层。研究表明鼻侧翼状胬肉鳞状上皮化生及增生显著可能与其泪膜不稳定相关^[6]。我们推测由于鼻侧翼状胬肉相距泪小点较近,导致鼻侧泪膜不稳定性增加,且翼状胬肉形成时隆起于眼表泪液之上,使其在空气中暴露时间延长,进一步加剧了泪膜的不稳定性,因此其上皮细胞增生相较于颞侧更加明显。而且越来越多的研究表明上层杯状细胞与炎症相关因子有关,促进炎症反应的加重^[7-8]。以上均表明单眼双侧翼状胬肉对眼表损伤更大,炎症反应更重,经手术治疗后复发率更高。

翼状胬肉是由萎缩结膜上皮构成的头部与变性结缔组织构成的体部组成,通过慢性炎症细胞的浸润和丰富血管床的滋养,最终导致结膜组织重塑。研究表明翼状胬肉组织比正常结膜组织血管化程度更明显且血管数量显著增多,并促进翼状胬肉的复发及炎症活动^[9]。本研究发现,在单眼双侧翼状胬肉组织中,鼻侧相较颞侧基质层血管数量增多,血管化明显,促进其炎症活动。同时单眼双侧翼状胬肉组织中均可见炎症细胞浸润,且鼻侧较颞侧更明显,更进一步证实鼻侧较颞侧炎症活动明显。大量研究表明,翼状胬肉是结膜血管和角膜 Bowman 膜联合处的一种非感染性慢性炎症,炎症因子在翼状胬肉的发病机制中起着重要作用^[10]。国内外已有文献证实 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 等炎症因子在翼状胬肉中表达增加^[11-12]。另有研究表明在翼状胬肉成纤维组织中,发现有 PDGF、ANG、TSP-1、VEGF 等生长因子的表达并且促进血管生成^[2,13-14],但单眼双侧翼状胬肉组织中是否有上述生长因子表达的差异还需分子生物学更进一步的研究。

综上所述,单眼双侧翼状胬肉较单眼鼻侧泪膜稳定性差,且其鼻侧翼状胬肉鳞状上皮增生明显,血管及炎症细胞数量显著增多,活动性较高,严重影响患者眼表功能。因此对于单眼双侧翼状胬肉的治疗要选择合适的手术方

式,注重围术期对眼表的保护及抗炎药物的应用,对翼状胬肉治疗及预后等具有重大意义。

参考文献

- 1 刘祖国. 眼表疾病学. 北京:人民卫生出版社 2004:361
- 2 Kim KW, Park SH, Wee SW, *et al.* Overexpression of angiogenin in pterygium body fibroblasts and its association with proliferative potency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):6355-6362
- 3 Tan DT, Chee SP, Dear KB, *et al.* Effect of pterygium morphology on pterygium recurrence in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. *Arch Ophthalmol* 1997;115(10):1235-1240
- 4 Ang LP, Chua JL, Tan DT. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(4):308-313
- 5 Dzunić B, Jovanović P, Zlatanović G, *et al.* Comparative analysis of histopathological and clinical characteristics of pterygium. *Vojnosanit Pregl* 2010;67(2):159-165
- 6 董诺,吴护平,李程,等. 翼状胬肉上皮鳞状化生与泪膜稳定性的研究. *中华眼科杂志* 2013;49(5):422-427
- 7 Gu J, Chen L, Shatos MA, *et al.* Presence of EGF growth factor ligands and their effects on cultured rat conjunctival goblet cell proliferation. *Exp Eye Res* 2008;86(2):322-334
- 8 Hoyama E, Viveiros MM, Shiratori C, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in macrophages, fibroblasts, and endothelial cells in pterygium treated with 5-Fluorouracil. *Semin Ophthalmol* 2015;30(3):171-176
- 9 Marcovich AL, Morad Y, Sandbank J, *et al.* Angiogenesis in pterygium: morphometric and immunohistochemical study. *Curr Eye Res* 2002;25(1):17-22
- 10 Livezeanu C, Craițoiu MM, Mănescu R, *et al.* Angiogenesis in the pathogenesis of pterygium. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(3):837-844
- 11 Detorakis ET, Zaravinos A, Spandidos DA. Growth factor expression in ophthalmic pterygia and normal conjunctiva. *Int J Mol Med* 2010;25(4):513-516
- 12 Lu P, Li L, Liu G, *et al.* Critical role of TNF- α induced macrophage VEGF and production in the experimental corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(7):3516-3526
- 13 Rocher N, Behar-Cohen F, Pourmaras JA, *et al.* Effects of rat anti-VEGF antibody in a rat model of corneal graft rejection by topical and subconjunctival routes. *Mol Vis* 2011;17:104-112
- 14 Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, *et al.* Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1. *Eye* 2007;21(8):1095-1101