

学校编码: 10384

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_

学号: 20051302043

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

**K17 在翼状胛肉中表达及调控机制的相关研究**

The study of K17 expression and regulation in the  
pterygium

许 可

指导教师姓名: 刘祖国 教授

专 业 名 称: 细胞生物学

论文提交日期: 2011 年 10 月

论文答辩时间: 2011 年 11 月 1 日

学位授予日期: 2011 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2011 年 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):  
年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

## 目 录

<b>第一章 前言</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 病因学研究</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 紫外线.....	1
1.1.2 DNA 病毒人类 HPV.....	2
1.1.3 遗传性与生长变异性.....	2
<b>1.2 发病原因及机制研究现状</b> .....	<b>3</b>
1.2.1 紫外线诱导.....	3
1.2.2 解剖学机制.....	4
1.2.3 病理学研究.....	4
1.2.4 端粒酶与翼状胬肉.....	5
1.2.5 弹性、胶原纤维及 MMPs.....	6
1.2.6 细胞凋亡与翼状胬肉.....	7
1.2.7 免疫学研究.....	10
1.2.8 翼状胬肉与其它眼部疾病.....	10
1.2.9 角膜缘干细胞及炎症因子与翼状胬肉.....	11
<b>1.3 治疗方法</b> .....	<b>12</b>
1.3.1 手术治疗.....	12
1.3.2 药物治疗.....	13
1.3.3 放射治疗.....	13
<b>1.4 翼状胬肉发病相关蛋白的研究</b> .....	<b>13</b>
1.4.1 炎症相关蛋白 K17 的研究.....	13
1.4.2 Gli2 研究进展.....	15
1.4.3 c-Jun 研究进展.....	15
1.4.4 Importin13(IPO13)研究进展.....	17
<b>1.5 本论文的研究目的和意义</b> .....	<b>18</b>
<b>第二章 试验材料与方法</b> .....	<b>20</b>

<b>2.1 材料</b> .....	<b>20</b>
2.1.1 仪器设备.....	20
2.1.2 主要试剂.....	21
2.1.3 引物序列.....	21
2.1.4 常用试剂及培养基的配制方法.....	22
<b>2.2 实验方法</b> .....	<b>24</b>
2.2.1 冰冻切片的制备.....	24
2.2.2 苏木精-伊红染色 (HE 染色) .....	24
2.2.3 免疫荧光组织化学染色法 (免疫荧光及免疫组化) .....	25
2.2.4 图像采集与数据分析.....	26
2.2.5 蛋白印迹 (Western blotting) .....	26
2.2.6 常规分子克隆实验方法.....	31
2.2.7 IPO13 慢病毒干扰和表达构建 .....	37
2.2.8 细胞核浆分离实验.....	38
2.2.9 MTT 检测细胞增殖.....	38
<b>第三章 结果与分析</b> .....	<b>39</b>
<b>3.1 临床资料</b> .....	<b>40</b>
<b>3.2 K17 和 IPO13 在翼状胬肉上皮基底层中强阳性表达</b> .....	<b>42</b>
3.2.1 K17 在翼状胬肉中表达.....	42
3.2.2 IPO13 在胬肉中表达 .....	45
<b>3.3 构建翼状胬肉上皮细胞模型</b> .....	<b>47</b>
3.3.1 翼状胬肉组织块培养原代上皮细胞.....	47
3.3.2 翼状胬肉原代上皮细胞的鉴定.....	48
<b>3.4 慢病毒载体的构建及 Importin13 干扰效果检测</b> .....	<b>49</b>
<b>3.5 IPO13 间接调控 K17 的表达</b> .....	<b>54</b>
3.5.1 IPO13 调控 K17 的表达 .....	54
3.5.2 IPO13 影响 c-Jun 在细胞中的定位 .....	58
<b>3.6 c-Jun 在正常结膜及翼状胬肉组织中的分布</b> .....	<b>61</b>
<b>3.7 IPO13 影响细胞增殖</b> .....	<b>61</b>

第四章 讨论.....	63
第五章 全文总结 .....	70
参考文献.....	71
致谢.....	86

厦门大学博硕士论文摘要库

## Contents

<b>Chapter 1 Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Epidemiology of Pterygium</b>	<b>1</b>
1.1.1 Ultraviolet radiation	1
1.1.2 HPV infection	2
1.1.3 Hereditary and mutation	2
<b>1.2 Pathogenesis and mechanism of pterygium</b>	<b>3</b>
1.2.1 UV-mediated	3
1.2.2 Mechanisms for anatomy	4
1.2.3 Mechanism for pathology	4
1.2.4 Telomerase and pterygium	5
1.2.5 Elastic fibers and collagen in the pterygium	6
1.2.6 Apoptosis and pterygium	7
1.2.7 Immunological mechanisms	10
1.2.8 Pterygium and other eye diseases	10
1.2.9 Altered limbal stem cell and cytokines	11
<b>1.3 Therapy</b>	<b>12</b>
1.3.1 Surgical operation	12
1.3.2 Medication	13
1.3.3 Radiotherapy	13
<b>1.4 Proteins correlated with the pterygium</b>	<b>13</b>
1.4.1 Proliferation associated protein K17	13
1.4.2 Gli2	14
1.4.3 c-Jun	15
1.4.4 Importin13	17
<b>1.5 Significance of this project</b>	<b>18</b>
<b>Chapter 2 Materials and methods</b>	<b>20</b>
<b>2.1 Materials</b>	<b>20</b>
2.1.1 General clinical data	20
2.1.2 Instruments	21
2.1.3 Primer sequences	21

2.1.4 Reagents .....	22
<b>2.2 Methods .....</b>	<b>24</b>
2.2.1 Preparation of frozen sections.....	24
2.2.2 HE staining.....	24
2.2.3 Immunohistochemistry staining and immunofluorescence staining .....	25
2.2.4 Image collection and analysis .....	26
2.2.5 Western blotting.....	26
2.2.6 Conventional molecular cloning techniques .....	31
2.2.7 Lenti-virus mediated RNAi and over-expression IPO13.....	37
2.2.8 Preparation of subcellular fractions .....	38
2.2.9 Cell proliferation was evaluated by MTT assay .....	39
<b>Chapter 3 Results and analysis .....</b>	<b>40</b>
<b>3.1 Clinical data .....</b>	<b>40</b>
<b>3.2 K17 and IPO13 was positively stained in the basal layers of pterygium.....</b>	<b>42</b>
3.2.1 K17 expression in the pterygium .....	42
3.2.2 IPO13 expression in the pterygium.....	45
<b>3.3 Cell model for pterygium .....</b>	<b>47</b>
3.3.1 Cultured primary cells of pterygium.....	47
3.3.2 Identify primary epithelium cells.....	48
<b>3.4 Preparation of lentivirus constructs for RNAi-IPO13 .....</b>	<b>49</b>
<b>3.5 IPO13 regulated K17 expression indirectly .....</b>	<b>54</b>
3.5.1 IPO13 regulated K17.....	54
3.5.2 IPO13 mediated c-Jun to nuclear entry.....	58
<b>3.6 Distribution of c-Jun in the pterygium.....</b>	<b>61</b>
<b>3.7 Effects of IPO13 on cell proliferation .....</b>	<b>62</b>
<b>Chapter 4 Discussion .....</b>	<b>63</b>
<b>Chapter 5 Summary .....</b>	<b>70</b>
<b>Reference.....</b>	<b>71</b>
<b>Acknowledgement.....</b>	<b>86</b>



## 摘要

翼状胬肉 (Pterygium) 是一种常见的眼表疾病, 以睑裂区增生肥厚的球结膜及其下的纤维组织血管横跨角膜缘呈三角形长入角膜为主要特征, 可伴有炎症、新生血管、色素沉着等改变。可能发病于单眼或者双眼, 鼻侧多见, 但也可见到颞侧甚至双侧发病的患者。一般早期不引起患者明显的自觉症状, 仅有轻度异物感、眼红或干涩感, 病变侵及瞳孔区时则会引起失明。临床上一般通过手术进行治疗, 并可联合自体结膜移植、角膜缘干细胞移植、羊膜移植、局部使用丝裂霉素等方法减少术后的复发。翼状胬肉的诱因可能是紫外线照射、烟尘、风沙等外界环境的刺激。研究发现结膜组织弹性纤维变性、炎症因子、角膜缘干细胞受损、眼表环境改变及过敏反应等诸多因素都参与了翼状胬肉的发生和发展。至今, 翼状胬肉发病机制仍在研究中。

K17 是一个增殖性疾病相关蛋白, 在许多异性增殖相关的疾病中呈强阳性表达。众所周知, 翼状胬肉的发病过程伴随着细胞增殖。K17 在翼状胬肉中的表达之前未有报道。在正常结膜及翼状胬肉组织中, 我们发现 K17 在组织上皮细胞的基底层表达。通过比较正常结膜、原发性翼状胬肉及复发性翼状胬肉中 K17 的表达差异, 发现 K17 在所有翼状胬肉组织中的表达明显高于正常结膜, 并且在复发性翼状胬肉中, K17 的表达量最高。这些结果证明 K17 在翼状胬肉的发病中起重要作用。

本课题研究了 importin13(IPO13)在正常结膜及翼状胬肉组织中的表达情况, 发现其表达位置和 K17 十分相似, 也在组织上皮细胞的基底层。IPO13 在正常结膜、原发性翼状胬肉及复发性翼状胬肉中的表达差异趋势也和 K17 一致, 提示 IPO13 可能与 K17 的调控相关。体外培养翼状胬肉上皮细胞, 进一步研究 K17 在翼状胬肉上皮细胞中的调控机制。通过慢病毒侵染及 Real time-PCR、Western blot、免疫荧光等技术手段检测, 发现 Knock down IPO13 可以抑制 K17 的表达。IPO13 作为 importin- $\beta$  家族的重要成员之一, 其生物学功能主要是负责其他蛋白转运入核, 本身无 DNA 结合域, 不是调控因子。推测 IPO13 是通过促进 K17 相关调控因子的细胞核定位间接调控 K17 的表达。因此我们研究了 IPO13 对两

个经典的 K17 调控因子 Gli2 和 c-Jun 的细胞核定位的影响，发现 IPO13 可以有效的影响 c-Jun 的细胞核定位。这些实验结果证实 IPO13 可通过调控 c-Jun 的转运入核，从而影响 K17 的表达。对 K17 调控机制的研究可能为翼状胬肉的治疗提供新途径。

综上所述，我们首次发现 K17 在正常结膜及翼状胬肉中的差异表达，在翼状胬肉的发病中起重要作用。并且进一步阐明了 IPO13 可通过调控 c-Jun 的入核转运从而调控 K17 的表达。为翼状胬肉的治疗提供了新思路。

**关键词：**翼状胬肉原代上皮细胞培养;K17;IPO13; c-Jun;原发性翼状胬肉；复发性翼状胬肉

## Abstract

Pterygium is one of the most common ocular surface diseases , always accompanied by inflammation、angiogenesis、pigmentation, and characterized by the encroachment of a fleshy triangle of conjunctival tissue into the cornea (with the apex towards the corneal center). It occurs usually on the nasal side bilaterally, but occasionally on the temporal even both sides of limbus. There are several symptoms in the early stage, such as mild redness, dryness or irritation of the eye etc. If the pterygium is aggressive and enlarging into the corneal center, the vision will be loss. It should be removed surgically. Moreover, surgical removal accompanied with the area of encroachment. Conjunctival or limbal stem cell autografts、amniotic membrane allografts as well as local use of Mitomycin C combined with surgical excision can be used to reduce the risk of recurrence. The occurrence of pterygium is epidemiologically known to be associated with sun exposure (ultraviolet radiation) dusty、sandy and windblown etc. Previous studies show that several factors, such as alternative ocular surface environment, injured limbal stem cell, degeneration of conjunctival elastic fibers, inflammatory and allergic cytokines are involved in the genesis of pterygium, however, the pathogenesis of pterygium is still unclear.

As a lesional protein associated with cell proliferation, K17 is ectopically expressed in numerous cases associated with robust and proliferation and inflammation. As we known, cell proliferation is one of most important factor for pathogenesis of pterygium. K17 expression in pterygium has not been reported. It was shown K17 staining cells distributed in the basal layer of epithelium. Compared to normal conjunctiva, K17 protein was highly expressed in the pterygium and higher expressed in the recurrent pterygium, suggesting K17 plays an important role in the pathogenesis of pterygium. We next investigated (importin13) IPO13 expression and distribution in the normal conjunctiva and pterygium as well. The expression and distribution of IPO13 was in consistence with the K17. It suggested IPO13 might be associated with regulation of K17. To verify whether K17 expression correlated with IPO13 in the pterygium, we established primary cultured epithelial cells from pterygium patients. Knock down of IPO13 expression by lentivirus transfection

inhibited K17 expression; however, over-expression of IPO13 elevated K17 expression. IPO13 is an important member of importin- $\beta$  family and responsible for nuclear entry of the cargoes and regulated transcription directly. We hypothesized IPO13 might regulate K17 indirectly via mediating some transcriptional factor to nuclear entry. Therefore, we selected classic regulators of K17(Gli2、c-Jun) and investigated whether IPO13 mediated their nuclear entry or not. It indicated IPO13 regulated the expression of k17 via mediating the accumulation of c-Jun in the nuclear. Our work may contribute to pterygium therapy in the future.

In conclusion, different expression of K17 in the normal conjunctiva and pterygium was firstly reported, suggesting that K17 plays an important role in pathogenesis of pterygium. We further demonstrated IPO13 regulated k17 expression via mediating c-Jun to nuclear import. This study provided new insight into pterygium therapy.

**Key words:** primary epithelial cells; K17; IPO13; c-Jun; primary pterygium; recurrent pterygium

## 第一章 前言

翼状胬肉中医称之为胬肉攀睛，因形状似昆虫翅膀而得名。是一种常见人的眼表疾病。其外部形态主要表现为三角形异常增生的球结膜组织病变，其头部会侵袭生长至角膜，体部位于睑裂区一侧，大多生长在血管扩张、肥厚的鼻侧增生组织。翼状胬肉双眼发病机率比较高，而且术后可复发。其不但影响美观，而且因占位、牵拉，引起眼部不适、角膜散光，严重者遮盖瞳孔，视力明显下降。进而影响患者的身心健康<sup>[1]</sup>。尽管现在从病因学、统计学、流行病学等方面对翼状胬肉的发病机制进行了研究，但翼状胬肉的病因和发病机制仍不明确。至今也无非常针对和有效的治疗治疗翼状胬肉的方法<sup>[2]</sup>。本文将从翼状胬肉的病因、发病机制、现阶段翼状胬肉的治疗方法等方面简要介绍翼状胬肉的研究概况。

### 1.1 病因学研究

#### 1.1.1 紫外线

翼状胬肉发病似乎与长期暴露在高强度的日光照射有关<sup>[3,4,5]</sup>。一般来说，翼状胬肉在日光照射强的地区发病率明显高于气候温和地区。研究表明<sup>[6]</sup>翼状胬肉的发病率高的地区纬度是在 300-350 ，这些地区每年大部分时间太阳的照射角度为 800 或更大，紫外线辐射波长为 320-290nm。国内发病率最高的斗门县就位于北纬 22° 2<sup>[7]</sup>，西藏地区发病率有 22.79%（北纬 28-30°）<sup>[8]</sup>，而北京地区 40 岁以上人群中则只有 3.01%（北纬 40°）<sup>[9]</sup>。刘正中发现从高纬度到低纬度，翼状胬肉的患病率呈逐渐上升的趋势。有趣的是爱斯基摩人中(北纬 65 度)也有高发病率(8.6%)，推测可能系积雪反射的紫外线所致。对澳大利亚土著居民进行的流行病学调查<sup>[3]</sup>得出类似的结论：UV-B 照射与翼状胬肉的发生有相关性。若紫外线照射强度增加 1%，则翼状胬肉发病率相应增加 2.5%~14%<sup>[10]</sup>。Rosenhtal<sup>[12]</sup>总结出三类翼状胬肉发病的高危人群:(1)长期暴露在高强度紫外线的人群,(2)患有和其他紫外线辐射相关疾病的患者,(3)对紫外线高度敏感患者。由此可见紫外线可能是翼状胬肉发生的一个重要诱因<sup>[12,13,14]</sup>。在翼状胬肉高发人群中如电焊工人、

冲浪运动员、海员、渔民等，均系有较多的日光照射（紫外线）辐射所致<sup>[11]</sup>。

### 1.1.2 DNA 病毒人类 HPV

人类乳头瘤病毒（HPV）是与人类肿瘤相关的 DNA 病毒。已经发现 80 多种不同的 HPV 基因型，其中 HPV6 和 HPV11 与组织良性病变有关，而 HPV16 和 HPV18 则与子宫颈恶性肿瘤密切相关<sup>[15]</sup>。近来的研究发现 HPV 还与上皮病变有关。这些病变表现为类似结膜厚度的改变和发育异常，包括结膜上皮新生物和结膜乳头状瘤<sup>[16]</sup>。Gallagher 等<sup>[17]</sup>利用 PCR 技术检测翼状胬肉样本与对照组（正常结膜）样本中是否有 HPV 的表达，结果发现 50% 的翼状胬肉样本中存在 HPV 病毒，而对照组为阴性。F Piras 报道<sup>[18]</sup>在 41 例翼状胬肉患者中有 22 例 HPV 为阳性表达。但是它们有着不同的 HPV 亚型，分别为 HPV52、HPV54、HPV94。这些结果表明 HPV 可能在翼状胬肉的发展中起重要作用并且可能是翼状胬肉发病的原因之一。但 Chen 等人<sup>[19]</sup>却有不同意见，他们测定了 65 例翼状胬肉样本和 88 例对照组（正常结膜）样本已确定是否有 HPV，结果显示：翼状胬肉样本和对照组样本中均未发现有 HPV，据此他们得出结论：HPV 不是引起翼状胬肉发病的必要条件，它只是在某些翼状胬肉发展中起一定作用。至今，HPV 与翼状胬肉的关系仍存在争议，有待于进一步研究。

### 1.1.3 遗传性与生长变异性

尽管暴露在完全相同的外部条件下（如紫外线等），只有少数一部分人发病<sup>[20]</sup>，并且有些患者有家族性倾向<sup>[21]</sup>，这提示翼状胬肉的发病与遗传有关。Zhang JD 等研究表明：胬肉的遗传方式属于常染色体显性遗传<sup>[22]</sup>。利用免疫遗传理论似乎可以对翼状胬肉的遗传性进行初步解释。在人类的第六对染色体上存在着与 HLA 抗原连锁基因区（MHC），它由四个等位基因构成，其中包括疾病易感基因、免疫反应基因、免疫抑制基因。这些基因产物可以直接参与免疫调节。门田氏调查了 30 名翼状胬肉患者 HLA，发现这些患者中携有 HLA 抗原 CW4、B61、A26、DB51 和 DR6 频率明显增高，其中携有单倍型等位基因 A26、B51 和 B61、DR5 者患病率也增高。另外，调查了 29 例患者的家族史，发现其中 6 例患者有明显家族倾向，占 20.6%。并且 6 例中携有 HLA 抗原 B61 与 DR6 者频率非常高。这些结果表明：翼状胬肉具有不典型、低外显率的显性遗传性。TsaiYY<sup>[23]</sup>等报道

翼状胬肉具有类似肿瘤的细胞特性。并且肿瘤抑制相关基因参与了翼状胬肉的发病<sup>[24]</sup>。

## 1.2 发病机制的研究现状

### 1.2.1 紫外线诱导

紫外线照射主要通过光毒效应（直接作用）或氧原子自由基的形成（间接作用）这两个方面发挥其毒性效应。它对细胞的影响是通过对 DNA 的作用，当 DNA 受到易吸收紫外线波长(260nm 左右)的大量照射后，其中一条链上相邻的两个嘧啶核苷酸以共价键形成环丁烷嘧啶碱的二聚体，该二聚体阻碍 DNA 双螺旋的形成，从而影响染色体的结构。同时，在 DNA 暴露于紫外辐射后诱发的双链损伤修复中起主要作用的 DNA-PK(丝氨酸苏氨酸蛋白激酶的细胞核酶)表达率低，未能有效地修复损伤的 DNA，使 DNA 正常复制受到影响<sup>[25]</sup>。光氧化损伤的一个普遍性的标记物是 8-羟基-2'脱氧鸟苷。应用免疫定位技术可以检测到 8-羟基-2'脱氧鸟苷的含量明显提高<sup>[26]</sup>，表明：紫外线辐射在翼状胬肉的形成过程起重要的作用。紫外线照射也促使上皮细胞分泌致炎细胞因子，泪液中出现炎性细胞。在这些细胞因子中，IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  能激发翼状胬肉成纤维细胞表达广泛蛋白水解酶。这些蛋白水解酶与成纤维细胞增殖、细胞外基质的表型性状的变化、血管新生有密切的关系<sup>[27]</sup>。紫外辐射还可通过诱导表皮生长因子和肝素结合样生长因子从而刺激 MMP-1 的表达<sup>[28]</sup>。MMP-1 在翼状胬肉的迁移和向心性生长在角膜浸润中起一定作用<sup>[28]</sup>。Bernstein 等<sup>[29]</sup>报道：低剂量长时间暴露于紫外线辐射下可促使成纤维细胞发生转化，诱导变性弹性蛋白的基因表达，形成异常的弹性纤维。紫外线辐射可以诱发角膜缘组织细胞中的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应，产生氧原子自由基。氧原子自由基可损伤细胞脂质、蛋白质和核酸（通常称之为氧化应激反应）。其具体过程：自由基可与组织中的蛋白质分子中的氢结合，从而使细胞的酶系统失活，影响细胞正常的新陈代谢。由于自由基的化学性质活泼，可以扩散到其他部位，如扩散的胞核区导致 DNA 损伤，同时脂质过氧化物可使细胞膜的通透性增加，线粒体膨胀，溶酶体释放及酶失活，最终影响细胞的功能。这些现象在胬肉的发病过程中都被观察到，因此可能与翼状胬肉的发生有直接关系。

### 1.2.2 解剖学机制

眼表的生理结构间接参与翼状胬肉的发病过程。Coroneo 等<sup>[12,10,31]</sup>报道通过牛眼屈光系统模型对光线的折射的研究发现,角膜曲率越大,光线越易在角膜缘聚焦,且前房深度直接影响光的聚焦的程度。很多病例表明翼状胬肉多发生于鼻侧,这可能是因为来自鼻侧的侧后方光线部分被鼻背遮挡,而来自颞侧的光线则可全部聚焦于鼻侧角膜缘,导致局部损伤更明显。Kwok<sup>[30]</sup>等的模型研究显示人眼鼻侧所受紫外线辐射高于颞侧 20 倍以上印证了 Coroneo 关于翼状胬肉发病的位置的推测。紫外线照射可使角结膜上皮增生、前弹力层变性、基层中血管形成<sup>[32]</sup>和肥大细胞增多<sup>[33]</sup>这些生理结构的性状的改变伴随着翼状胬肉的发展。可能也参与了翼状胬肉的发病。

### 1.2.3 病理学研究

病理学研究结果表明:翼状胬肉组织病变表现为变性和增生。Coroneo 的研究<sup>[13]</sup>表明翼状胬肉形成的两个初始阶段:一、角膜缘部结膜血管或结膜上皮组织发生非感染性炎症,其过程伴有丰富的新生血管和大量炎性细胞浸润,他认为慢性炎症是翼状胬肉发病的重要因素<sup>[35,36]</sup>。Pinkerton 等<sup>[37]</sup>运用直接免疫荧光法测定翼状胬肉组织中的 Ig,表明 I 型过敏反应对翼状胬肉的发病显著相关。同时检测到胬肉中碱性成纤维细胞生长因子异常活跃,提示翼状胬肉的发生和发展实际是一个慢性炎症与新生血管化过程。二、Bowman 膜及角膜浅层蛋白质的变性<sup>[38]</sup>,并累积于角巩膜缘处,形成隆起。被转化了的结膜成纤维细胞,侵入角膜上皮基底层和前弹力层<sup>[39]</sup>之间,结膜变性组织随之侵入角膜,从而引起角膜处的纤维组织的变性增生和新生血管。这可能是翼状胬肉的发病的重要因素<sup>[40,41]</sup>。对翼状胬肉病变样本进行病理学检测发现:角膜缘上皮组织内存在很多嗜伊红染色的玻璃样、无定形、颗粒样变性物质,同时在这些变性纤维组织之间散布着断裂、卷曲或呈碎片状的变性物,现在认为这些改变主要是由纤维母细胞发生异常而引起的继发性现象<sup>[42]</sup>。Austin<sup>[43]</sup>的研究表明在翼状胬肉中,纤维母细胞合成得弹力纤维不成熟形成弹力纤维变性,合成得胶原纤维发生改变形成透明变性。因此认为翼状胬肉是局部的结缔组织病<sup>[43]</sup>。

翼状胬肉按发病的先后顺序可分为原发性翼状胬肉和复发性翼状胬肉。原发性、复发性翼状胬肉临床和病理学特点为:1 源于角膜缘;2 向角膜中心侵犯;3



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库