

低氧诱导因子-1 与缺血性视网膜病变

韩 梅 综述 陈 松 审校

Relationship of hypoxia-inducible factor-1 and ischemic retinopathy

Han Mei, Chen Song. Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300020, China

Abstract Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) is a transcription activating factor that acts as a master regulator of gene expression induced by low oxygen conditions (hypoxia). Genes regulated by HIF-1 broadly include those in oxygen homeostasis and glucose-energy metabolism. Under the mild oxygen deficiency condition, composition of HIF-1 stabilize and bring about gene expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and erythropoietin (EPO) etc, so that ensure cell survival. But persistent and severe oxygen deficiency can increase P53 level within cell and induce cellular apoptosis. The further research on HIF-1 will provide a new and effect treating approach to ischemic retinopathy.

Key words hypoxia-inducible factor-1; ischemic retinopathy; hypoxia; vascular endothelial growth factor

摘要 低氧诱导因子-1 (HIF-1) 是一种转录活化因子, 在低氧状态下充当基因表达的主要调节者。由 HIF-1 调节的基因广泛存在于氧平衡调节和葡萄糖新陈代谢中, 轻度缺氧时可使 HIF-1 的复合物稳定, 引起血管内皮生长因子 (VEGF)、胰岛素样生长因子 (IGF-1)、促红细胞生成素 (EPO) 等基因的表达, 保障细胞存活。但持续严重缺氧时, 使细胞内 P53 水平增加, 引起细胞凋亡。对 HIF-1 的深入研究可能为缺血性视网膜病变提供新的有效治疗途径。

关键词 低氧诱导因子-1; 缺血性视网膜病变; 缺氧; 血管内皮生长因子

分类号 R 774 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)01-0076-05

在生命的维持中氧起到中心作用, 其中更重要的是在需氧新陈代谢中, 为了维持氧的内环境稳定, 较高级的真核生物采用特别机制以提高氧的摄取和分配。对于人类的发育和生理, 氧的内环境稳定表示了一个重要的组织原则, 细胞内氧浓度由短效和长效反应路径来调节, 以影响大批细胞蛋白质的活性和表达。低氧参与了多种疾病的病理生理过程, 包括心脏病、肿瘤、脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾患及眼部缺血性疾病等。哺乳动物和人体内细胞存在介导低氧适应性反应的转录因子, 能激活许多低氧反应性基因的表达, 它们是在低氧条件下维持氧稳态的关键性物质, 称为低氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)。HIF-1 是一种转录因子, 在低氧和低糖状态下, 通过与靶基因特定序列 DNA 结合而调控, 以维持机体氧的自我平衡与氧稳态。本文就 HIF-1 的结构功能和调节机制及其在缺血性视网膜病变中的重要作用做一综述。

1 HIF-1 的发现

1991 年 Beck 等^[1]通过对促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 基因的研究发现在该基因 3' 端存在有低氧诱导增强子序列, 从而界定出低氧诱导转录所需要的缺氧应答元件 (hypoxia response elements, HRE)。在此基础上, Semenza 等^[2]在研究低氧诱导的基因表达时, 分离和克隆了被低氧诱导的、连接在 EPO 基因 HRE 上的 HIF-1。HIF-1 是低氧条件下广泛存在于哺乳动物和人体内的转录因子, 调控着下游众多基因如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、EPO、糖酵解酶、诱导型一氧化氮合成酶 (induce nitricoxide synthase, iNOS)、环氧合酶 (cyclooxygenase, COX)、凋亡前基因 Nip3、影响细胞凋亡因子 P53^[3] 等的转录和表达, 是低氧诱导基因转录信息传递的最主要途径^[4]。自 20 世纪 90 年代发现 HIF 以来, 其各方面的研究取得了巨大进展, 如 HIF 对基因的调节和

作者单位: 300020 天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科医院
通讯作者: 韩梅 (Email: hanmay69@sina.com)

HIF 自身调节以适应氧水平的改变^[5]。

2 HIF-1 的生物学特性

HIF-1 是一种异源二聚体转录因子,由 2 个亚单位组成: HIF-1 α 和 HIF-1 β , 均为含有 Per-ARNT-Sim (PAS) 同源区的碱性-螺旋-环-螺旋 (basic-helix-loop-helix, bHLH) 转录因子的家族成员^[6]。其中 HIF-1 α 是唯一的氧调节亚单位, 决定 HIF-1 的活性, 其羧基末端由 2 个激活区组成, 与共活化物 (如 CREB 结合蛋白、p300) 相互作用, 在正常氧情况下 α 亚基蛋白被 28 S 蛋白酶体系统快速降解, 在低氧状态下, HIF-1 α 的降解被抑制, 使蛋白在细胞积累, 异源二聚体化, 细胞核重置, 并且激活转录; HIF-1 β 属构建型表达, 是芳香烃受体核转运蛋白 (ARNT), 能与多种 bHLH-PAS 蛋白形成二聚体, 结合 DNA^[7-9]。

人类 HIF-1 α 基因定位于 14 号染色体 (14q21-24), 其 cDNA 全长 3 720 bp, 开放阅读框 2 478 bp, 编码 826 个氨基酸。在羧基端氨基酸 401 ~ 603, 为氧依赖的降解结构域 (oxygen dependent degradation domain, ODD), 此区域包含 N-反式活化结构域 (transactivation domain, TAD), 控制 HIF-1 α 在正常氧浓度下的降解, 去除此区域后, HIF-1 α 能自发地异二聚化、DNA 结合和反式活化。

正常氧条件下, HIF-1 α 的降解发生在转录后水平, 即 ODD 的多肽序列内的保守性脯氨酸残基被羟化。羟化的脯氨酸残基被泛素连接酶复合体的组分 von Hippel-Lindau 肿瘤抑制蛋白 (von Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL) 识别^[10-11], 导致蛋白酶体对 HIF-1 α 的识别和降解, 这一关键性调节是由铁依赖性脯氨酰羟化酶家族催化。pVHL 是泛素-蛋白连接酶的底物识别亚单位, 在胞内至少与 elongin B、elongin C、cullin 2 和 RBX1 组成复合体。Tanimoto 等^[11] 通过缺失突变法和融合蛋白法发现, pVHL 在正常氧浓度下降解 HIF-1 α 正是通过泛素-蛋白酶途径来实现的。pVHL 具有雌三醇 (E3) 泛素化蛋白酶活性, pVHL 与 HIF-1 α 一旦结合就会与 elongin B、elongin C、cullin 2 和 RBX1 形成功能性的 E3 泛素-蛋白酶复合体, 泛素化的 HIF-1 α 立即被 28 S 蛋白酶体结合并降解, 也就是 HIF-1 α 是 VHL 泛素-蛋白酶系统降解的靶蛋白之一。并且通过定点突变法证实人类 HIF-1 α 的氨基酸 564 ~ 566 系列 PYI 三联体是 VHL 与

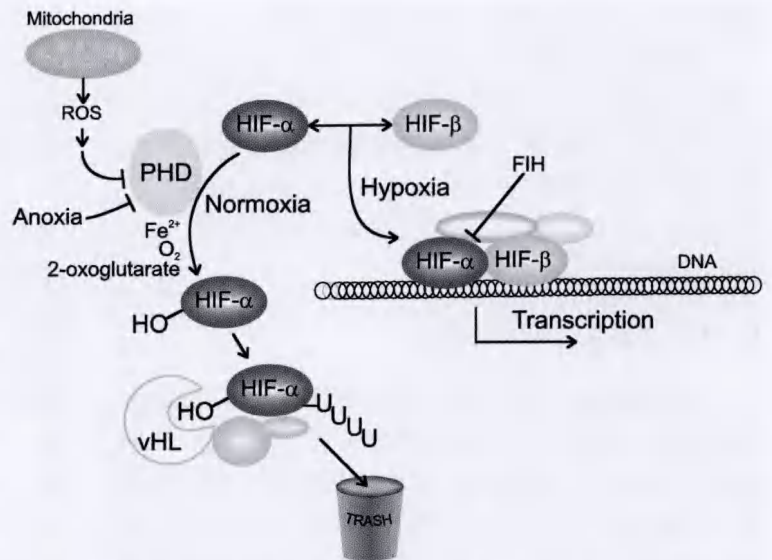


图 1 HIF-1 及其亚单位在细胞中的表达^[6] 正常氧状态下, HIF-1 被脯氨酰羟化酶 (PHD) 羟化后, 很容易与 vHL 蛋白结合。而 vHL 是雌三醇泛素连接酶的识别点。泛化后的蛋白会经过蛋白代谢而最终降解。低氧可刺激线立体, 使活性氧增加, 并抑制 PHD 活性, 产生 HIF-1 杂合二聚体。HIF-1 杂合二聚体可转移到细胞核, 激活转录。

Fig. 1 Hypoxia-inducible factor (HIF)-1- α and HIF-1- β are constitutively expressed in the cell. HIF-1- α is hydroxylated by prolyl hydroxylase (PHD) under the normoxia condition, which facilitates its interaction with von Hippel-Lindau protein (vHL), the recognition component of an E3 ubiquitin ligase. Ubiquitination irrevocably labels the protein for degradation in the proteasome. Hypoxia stimulates mitochondrial reactive oxygen species trigger inhibition of PHD, allowing HIF-1- α to heterodimerize with HIF-1- β , transit to the nucleus and activate transcription

HIF-1 α 结合的关键位点, 并且这个 PYI 结合位点对于 HIF-1 α 的酶解至关重要^[12]。HIF-1 及其亚单位在细胞中的表达见图 1。

3 氧作用下 HIF 的调节机制

在低氧状态下, 细胞低氧使 HIF-1 α 的表达增加, 然后 HIF-1 α 和 HIF-1 β 分别在入核信号 (NLS) 的介导下由细胞浆进入细胞核, 二聚化形成有活性稳定的 HIF-1, 活化的 HIF-1 可作用于一系列的靶基因。HIF-1 的靶基因分布广泛, 已知超过 70 个基因的表达在 HIF-1 转录水平被激活, 几乎都与调节全身、局部或细胞内氧稳态有关, 所有靶基因均具有以下特征: (1) 启动子或增强子中包含一段低于 100 bp 的 HRE, HRE 的核心序列包含有 1 个或多个 HIF-1 结合位点, 这些结合位点是其活性所必需的^[12]。HIF-1 与其结合位点结合后, HIF-1 α C 端的反式激活结构域被激活, 诱导 P300/CBP 入核并与 HIF-1 和其他转录因子结合, 形成转录起始复合物, 启动靶基因的转录。(2) 转录能被低氧、铁离子螯合剂、钴、镍等及部分抗氧化剂所诱导。由 HIF-1 调节的靶基因在每种细胞类型中不同, 其表

达被 HIF-1 诱导或抑制决定于细胞类型^[13]。

轻度缺氧时,激活的 HIF-1 α 与 HIF-1 β 结合形成二聚体,促进其目的基因如 EPO、VEGF 等的生成,可能促进缺氧组织细胞对缺氧的耐受性,保障细胞存活。当缺氧严重而持续存在时,HIF-1 α 与肿瘤抑制蛋白 P53 结合,使 P53 稳定性增强,导致 Caspases 激活,可能促进缺氧诱导的细胞凋亡。

4 HIF 与缺血性视网膜病变

视网膜细胞代谢的最大特点是耗氧量大,对缺氧特别敏感。缺氧可造成多种眼底疾病,如糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、视网膜中央静脉阻塞(缺血型)、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)等。在控制细胞周期中,编码肿瘤抑制蛋白 P53 的基因是 HIF-1 α 依赖型。研究表明缺氧可明显增加大鼠视网膜神经细胞 HIF-1 蛋白的表达^[14],并调控其下游基因 P53 的表达,缺氧是 P53 最强的生理性诱导剂,在缺氧情况下,去磷酸化的 HIF-1 α 通过与 P53 结合介导缺氧情况下 P53 依赖的凋亡。随着 HIF-1 α 的表达达到高峰后,P53 的表达亦达到高峰,两者呈显著正相关^[15],提示 HIF-1 α 和 P53 可能协同参与了缺氧对视网膜神经细胞的调节,缺氧一方面使 HIF-1 α 表达增加,提高视网膜能量代谢和血管生成,另一方面可能通过对 P53 的选择,使视网膜神经细胞发生凋亡。

在血管生物学中,VEGF 是最主要的 HIF-1 目的基因,是肿瘤诱导产生新生血管的最主要的细胞因子之一,其表达受多种细胞因子、癌基因、抑癌基因产物及缺氧等因素的调控^[16]。Liu 等^[17] 的研究表明缺氧导致肿瘤高表达 VEGF 主要是通过 HIF-1 实现的。VEGF 表达的调节显示如何降低氧的利用率,即低氧状态下能够经由多重的分子机制引出生理反应。研究发现,在 VEGF 转录起始点上游大约 980 bp 处有一个 28 bp 的片段,这对于低氧后 VEGF 的表达上调是必需的,该增强子包含一个与 HIF-1 3' 端一致的序列。缺失分析人 VEGF 5' 端 -2 018 bp 和 +50 bp 表明,低氧条件下 VEGF 启动子的诱导表达在 -1 286 bp 和 -789 bp 区域缺失后显著降低,说明位于 -975 bp 区域的 HIF-1 的结合位点对于缺氧介导的 VEGF 转录活化有极大作用^[18]。

当大多数细胞处于低氧状态下,VEGF 表达被诱导出,即在低氧细胞中,VEGF mRNA 的水平提高。这个过程的第一步,即转录激活,在 VEGF 5' 端增强子内存在 HIF-1 α 结合位点 HRE,低氧条件下,一方面

HIF-1 α 与 VEGF 5' 端增强子结合后使 VEGF 的转录和表达增强,诱导 VEGF 对缺氧的反应,增加血管生成,使血液到达缺氧部位。另一方面,HIF-1 还可增加缺氧情况下 VEGF mRNA 的稳定性^[19]。

Ozaki 等^[20] 利用 ROP 动物模型,发现缺血缺氧的视网膜中 HIF-1 及 VEGF 的表达明显增加,而且二者呈时间和空间的上升关系,说明视网膜发生缺血缺氧时,HIF-1 可上调 VEGF 的表达。Brafman 等^[21] 研究在 ROP 动物模型中应用 RTP801 (新的 HIF-1 应答基因) 敲除鼠和野生型鼠,经低氧处理后在野生型鼠的视网膜中诱导出了 RTP801,转入正常氧环境后,敲除鼠和野生型鼠的视网膜中 VEGF 的表达同样上调,而 RTP801 敲除鼠的视网膜新生血管明显减少,内核层的细胞凋亡数亦减少,说明 RTP801 表达减少,ROP 的病变程度明显减弱。

Shimada 等^[22] 通过手术的方法取出视网膜血管瘤样增生患者视网膜的新生血管膜,采用免疫组织化学方法检查,发现视网膜内新生血管有大量的 VEGF、CD68 阳性巨噬细胞迁移以及 HIF 表达,认为老年患者围绕视网膜新生血管周围有巨噬细胞迁移以及 HIF 表达,提示视网膜血管瘤样增生的病变过程与缺血及感染因素有关。

Treins 等^[23] 研究增生型 DR 时发现,视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞在增加 VEGF mRNA 的表达同时,HIF-1 的表达也明显增加,推测 HIF-1 的表达是缺氧状态下导致视网膜新生血管生成的关键;同时糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 通过细胞外信号调节激酶 (ERK) 通路,引起 HIF-1 α 蛋白增加、堆积,刺激 VEGF 表达增加。Treins 等^[24] 用胰岛素和 AGEs 共同作用于 RPE 细胞可增加 VEGF 的表达,认为 AGEs 和胰岛素通过不同的通道激活 HIF-1,AGEs 是依赖蛋白激酶 (MAPK) 通道诱导 HIF-1 的激活,而胰岛素诱导 HIF-1 的激活是依赖 PI3K 通道。胡建章等^[25] 观察大鼠糖尿病模型的视网膜中 HIF-1 α 蛋白及其 mRNA 的表达,免疫组织化学与 RT-PCR 检测结果均显示,HIF-1 α 蛋白及其 mRNA 在对照组视网膜中不表达,在 DR 组中呈进行性表达增强;通过透射电镜观察,发现正常对照组大鼠视网膜血管未见异常,DR 组随着病程发展逐渐出现视网膜血管内皮细胞肿胀,基底膜厚薄不均,说明 DR 中 HIF-1 α 的异常表达和超微结构改变与视网膜缺氧关系密切,两者与 DR 的发生发展密切相关。

李才锐等^[26] 研究糖尿病 NOD 小鼠视网膜 HIF-1 α 表达及作用时发现糖尿病 8 周时视网膜中 HIF-1 α 开

始表达,免疫阳性反应分布于靠近内网层的内核层细胞以及节细胞,表明在 DR 的早期阶段,即有 HIF-1 的表达,且缺氧多发生在视网膜耗氧量最大的内核层细胞及节细胞,说明在临床上发现眼内明显缺血改变前,视网膜上已有缺血缺氧改变,且以视网膜的内层发生最早,HIF-1 α 可能参与了糖尿病早期视网膜缺血缺氧的继发损害过程。

陈忠平等^[27]采用 RPE 细胞体外培养的方法,应用 AGEs 刺激细胞,观察到 AGEs 可明显刺激 RPE 细胞 HIF-1 α 的表达,而后用川芎嗪干预,可抑制 AGEs 作用下的 RPE 细胞中 HIF-1 α 的表达。Wang 等^[28]利用低氧及 CoCl₂ 诱导 HIF-1 α 的表达,观察到金雀异黄素抑制了缺氧状态下人 RPE 细胞中 HIF-1 α 的表达。李雯霖等^[29]采用 CoCl₂ 模拟缺氧环境,观察不同浓度葛根素作用于 RPE 细胞,显示葛根素能够显著抑制 CoCl₂ 诱导的 RPE 细胞 HIF-1 α 的表达,提示抑制 HIF-1 α 的表达可能是抑制缺血性视网膜病变新生血管形成的策略,葛根素有望用于缺血性视网膜病变药物治疗的研究。Zhang 等^[30]采用 siRNA 技术敲除 RPE 细胞中 HIF-1 α 的表达,发现在低氧状态下 RPE 细胞中 HIF-1 α 的 mRNA 及蛋白质水平提高,随后 VEGF 的表达上升,在采用 HIF-1 α 的特异性 siRNA 转染后 RPE 细胞中 HIF-1 α 及 VEGF 的 mRNA 及蛋白质水平均下降,提出以 HIF-1 α 作为靶目标,以治疗缺血性视网膜病变中的血管新生问题。

HIF-1 通过作用于不同的靶基因而发挥不同的效应,这可能与缺氧持续的时间和程度有关,轻度缺氧时可使 HIF-1 的复合物稳定,引起 VEGF 等基因的表达,但持续严重缺氧时,细胞内 P53 水平增加,引起细胞凋亡。

总之,随着对 HIF-1 氧调节途径认识的深入,可以逐步认清哺乳动物细胞感受低氧及适应低氧环境的机制,有利于认识缺血性视网膜病变的发病机制,相信以 HIF-1 α 为靶点的生物治疗必将成为视网膜缺血性疾病治疗的重要手段。

参考文献

- Beck I, Ramirez S, Weinmann R, et al. Enhancer element at the 3'-flanking region controls transcriptional response to hypoxia in the human erythropoietin gene [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(24): 15563 - 15566
- Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via denovo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation [J]. *Mol Cell Biol*, 1992, 12(12): 5447 - 5454
- Greijer AE, van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis [J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57: 1009 - 1014

- Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(29): 21513 - 21518
- Marx J. How cells endure low oxygen [J]. *Science*, 2004, 303: 1454 - 1456
- Schumacker PT. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(12): 423 - 425
- Vincent KA, Shyu KG, Luo Y, et al. Angiogenesis is induced in a rabbit model of hindlimb ischemia by naked DNA encoding an HIF-1 α /VP16 hybrid transcription factor [J]. *Circulation*, 2000, 102(18): 2255 - 2261
- Sutter GH, Laughner E, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 α protein expression is controlled by oxygen-regulated ubiquitination that is disrupted by deletions and missense mutations [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(9): 4748 - 4753
- Sun X, Kanwar JR, Leung E, et al. Gene transfer of antisense hypoxia inducible factor-1 alpha enhances the therapeutic efficacy of cancer immunotherapy [J]. *Gene Ther*, 2001, 8(8): 638 - 645
- Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF-1 α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation [J]. *Science*, 2001, 292: 468 - 472
- Tanimoto K, Makino Y, Pereira T, et al. Mechanism of regulation of the hypoxia inducible factor-1 α by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein [J]. *EMBO J*, 2000, 19(16): 4298 - 4309
- Lee JW, Bae SH, Jeo JW, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : its protein stability and biological functions [J]. *Exp Mol Med*, 2004, 36(1): 1 - 12
- Kelly BD, Hackett SF, Hirota K, et al. Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Circ Res*, 2003, 93: 1074 - 1081
- 张红, 栾洁. 眼内新生血管与细胞因子 [J]. *国际眼科杂志*, 2006, 6(1): 158 - 163
- 张薇, 李若溪, 许建华, 等. 低氧条件下大鼠视网膜 HIF-1 α 及 P53 的表达及相关分析 [J]. *国际眼科杂志*, 2006, 6(4): 793 - 795
- 李毅, 韩雅玲, 康建, 等. 低氧预刺激对大鼠骨髓源性内皮祖细胞生物学活性的影响 [J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(2): 99 - 101
- Liu Y, Cox SR, Morita T, et al. Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells: identification of a 5' enhancer [J]. *Circ Res*, 1995, 77(3): 638 - 643
- von Marschall Z, Cramer T, Hocker M, et al. Dual mechanism of vascular endothelial growth factor upregulation by hypoxia in human hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2001, 48(1): 87 - 96
- Lin LX, Lu H, Luo Y, et al. Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(4): 908 - 914
- Ozaki H, Yu AY, Dell N, et al. Hypoxia inducible factor-1 α is increased in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(1): 182 - 189
- Brafman A, Mett I, Shafir M, et al. Inhibition of oxygen-induced retinopathy in RTP801-deficient mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(10): 3796 - 3805
- Shimada H, Kawamura A, Mori R, et al. Clinicopathological findings of retinal angiomatous proliferation. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol [J], 2007, 245: 295 - 300
- Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Murdaca J. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 43836 - 43841
- Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Murdaca J, et al. Insulin stimulates hypoxia-inducible factor 1 though a phosphatidylinositol3-kinase/dependent of rapamycin-dependent signaling pathway [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 27975 - 27981
- 胡建章, 徐国兴, 许建斌. 糖尿病大鼠视网膜中缺氧诱导因子-1 α 的表达与超微结构研究 [J]. *眼科研究*, 2007, 25(2): 86 - 89
- 李才锐, 胥延, 郭小健, 等. HIF-1 在早期糖尿病小鼠视网膜上的表达

及作用[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(23): 2607-2609

27 陈忠平, 姜德咏, 唐罗生, 等. 川芎嗪对糖基化终末产物诱导人视网膜色素上皮细胞表达低氧诱导因子-1 α 的影响[J]. 中华眼底病杂志, 2006, 22(1): 55-56

28 Wang B, Li H, Yan H, et al. Genistein inhibited hypoxia-inducible factor-1 α expression induced by hypoxia and cobalt chloride in human retinal pigment epithelium cells [J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2005, 27(3): 179-184

29 李雯霖, 姜德咏, 郭丽花, 等. 葛根素抑制缺氧状态下人视网膜色素

上皮细胞低氧诱导因子-1 α 表达[J]. 眼科新进展, 2006, 26(7): 504-507

30 Zhang P, Wang YS, Hui YN, et al. Inhibition of VEGF expression by targeting HIF-1 α with small interference RNA in human RPE cells [J]. Ophthalmologica, 2007, 221: 411-417

(收稿: 2008-02-22 修回: 2008-10-15)

(本文编辑: 胡纯钢 刘 艳)

· 临床经验 ·

翼状胬肉切除联合结膜转位及视原植入术治疗翼状胬肉的疗效观察

胡 萍 吴 强 管建花 杜新华 龚丽华

翼状胬肉是眼科的常见病, 治疗以手术切除为主, 但术后的高复发率一直是困扰眼科医师的难题。本研究采用翼状胬肉切除联合结膜转位及视原胶原植入的方法治疗翼状胬肉, 取得较好的效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2007 年 5 月~7 月于我院眼科门诊就诊的翼状胬肉患者 27 例 30 眼。其中男 13 例 14 眼, 女 14 例 16 眼; 年龄 28~80 岁, 平均 57.4 岁; 初发者 28 眼, 复发者 2 眼。

1.2 手术方法 爱尔凯因滴眼液表面麻醉, 显微镜下于胬肉头部前约 1 mm 处做切口, 剖切头部至角膜缘处, 将头颈部提起与角膜缘及巩膜分离, 于体部上下两侧外 1 mm 处做球结膜的放射状切口, 剪除头颈部, 分离体部的球结膜和球结膜下增生组织至泪阜处, 充分剪除结膜下增生组织, 适当烧灼巩膜表层血管, 将胬肉体部的结膜切口向上或向下旋转 90°, 与对应的结膜放射状切口对位, 10-0 缝线缝合并固定于浅层巩膜。术毕于胬肉体部球结膜下置入与手术创面大小相应的视原胶原植入物(术前视原胶原皮肤试验均为阴性), 典必殊眼膏涂眼, 单眼包扎。

1.3 术后处理 术后第 1 d 常规换药, 检查角膜上皮修复、手术切口缝合对位情况及视原植入物的位置, 并给予典必殊及双氯酚酸钠滴眼液点眼, 每日 4 次, 术后 7 d 拆线。分别于术后 1、2、4 周及 2、3、6、9 个月复查, 包括视力、裂隙灯检查、眼压检查及胬肉复发情况。

2 结果

2.1 症状 术后患者有不同程度的疼痛、异物感、流泪等不适, 24 h 后疼痛消失, 仅有异物感、轻度流泪, 术后 7 d 拆线后症状缓解。4 例患者拆线后仍有轻微不适, 给予人工泪液滴眼, 15 d 后症状消失。

2.2 疗效判定 手术区光滑, 结膜平整无充血, 角膜创面上皮覆盖光滑, 无新生血管及胬肉组织增生为痊愈; 结膜明显充血肥厚, 角膜创面有新生血管及胬肉组织增生, 长入 > 1 mm 为复发。

2.3 随访 术后患眼均未出现严重的并发症和明显的排斥反应。术后 10 眼(33.3%) 视力提高 1~2 行, 20 眼(66.7%) 维持原有视力。术后眼压均在正常范围(11.3~19.2 mmHg)(1 mmHg=0.133 kPa)。1 眼因眼球活动度较大, 结膜缝线发生撕脱, 切口于术后 2 周愈合良好。随访平均 8.9 个月, 有 3 眼复发, 复发率为 10%, 其中 2 眼为初发胬肉, 1 眼为复发胬肉。复发时间为术后 3~4 个月, 大小均未超过原胬肉的 1/2。

3 讨论

翼状胬肉单纯切除术术后复发率可达 24%~89%, 复发性翼状胬肉的术后复发率更高。翼状胬肉的主要成分是异常增生的成纤维细胞和新生血管, 其发生、发展及复发均与新生血管有关。手术切除不彻底、角膜巩膜残留病变组织较多、术后切口愈合时间长而易产生血管生长因子, 均可导致翼状胬肉的复发。我们行翼状胬肉切除联合结膜转位, 术中彻底清除球结膜增生组织; 改变球结膜的生长方向, 并在巩膜表面裸露区覆盖正常的球结膜, 以快速重建眼表; 手术遗留的创面由周围健康的角膜缘干细胞快速增生修复, 减轻因创伤引起的局部炎症反应, 从而阻止纤维组织生长, 减少胬肉复发。

各种原因引起的成纤维细胞的异常增生是翼状胬肉发病机制中的首发改变, 成纤维细胞在翼状胬肉发病中起着免疫原始靶细胞的作用。视原胶原植入物由取自猪胶原基质的 1 种三维胶原葡萄糖胺聚糖共聚物制成, 不载药, 可降解, 具有一定的形状和体积, 可促使肌成纤维细胞、成纤维细胞和分泌的细胞外基质的随机杂乱分布, 排列疏松, 从而减低成纤维细胞的增生, 减少瘢痕形成, 并使伤口的愈合过程接近于生理性愈合。我们将视原胶原植入于创面结膜下, 从而发挥其抑制成纤维细胞增生的作用。本组患者术后未发现明显的排斥反应, 说明视原胶原植入物具有良好的组织相容性及安全性。

本组患者中翼状胬肉复发率为 10%, 低于单纯胬肉切除的复发率, 复发翼状胬肉远小于原发胬肉, 说明切除术中进行结膜转位并联合视原胶原植入可以降低术后复发率并控制复发程度, 是减少术后复发的一种安全、有效的措施。

(收稿: 2008-04-20 修回: 2008-06-15)

(本文编辑: 尹卫靖)

作者单位: 200233 上海交通大学附属上海市第六人民医院眼科
通讯作者: 吴强 (Email: wyan559@hotmail.com)