

# 翼状胬肉的发病机制及临床治疗进展

贺梦欣, 余萍\*

青海大学附属医院眼科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年10月23日; 录用日期: 2023年11月17日; 发布日期: 2023年11月23日

## 摘要

翼状胬肉是一种球结膜下纤维血管生长, 穿过角膜缘并延伸到外周角膜, 在某些情况下会导致严重的视觉并发症。据报道, 该疾病在世界不同地区的患病率为1.2%至约40%。虽然翼状胬肉有各种危险因素, 包括紫外线(UV)辐射、病毒感染、遗传因素、免疫因素、无菌性炎症和环境刺激, 但翼状胬肉的发病机制主要与暴露于紫外线有关。手术是翼状胬肉的主要治疗方法, 各种技术如裸巩膜、旋转结膜瓣、自体角膜缘结膜移植、羊膜移植和自体游离结膜移植用于翼状胬肉的切除。新的治疗方法似乎也大大减少了令人担忧的复发问题。

## 关键词

翼状胬肉, 治疗, 角膜缘干细胞

# Pathogenesis and Advances in the Clinical Management of Pterygium

Mengxin He, Ping Yu\*

Ophthalmology Department, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 23<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Nov. 17<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

Pterygium is a bulbar conjunctival fibrovascular growth that crosses the corneal limbus and extends into the peripheral cornea, leading to serious visual complications in some cases. The prevalence of the disease has been reported to range from 1.2% to approximately 40% in different parts of the world. Although there are various risk factors for pterygium, including ultraviolet (UV) radiation, viral infections, genetic factors, immunologic factors, aseptic inflammation, and envi-

\*通讯作者。

ronmental stimuli, the pathogenesis of pterygium is primarily related to exposure to UV light. Surgery is the mainstay of treatment for pterygium and various techniques such as bare sclera, rotational conjunctival flaps, autologous corneal limbal conjunctival grafts, amniotic membrane grafts and autologous free conjunctival grafts are used for pterygium excision. Newer treatments also seem to have greatly reduced the worrisome problem of recurrence.

## Keywords

Pterygium, Treatment, Pathogenesis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

翼状胬肉(Pterygium)是局部球结膜纤维血管组织增生侵犯角膜的一种良性增生性病变, 因其形状酷似昆虫的翅膀而得名, 是临床上最常见的眼表疾病之一[1]。翼状胬肉经常被描述为基底上皮细胞的增殖改变, 侵入邻近的角膜上皮和血管而形成[2]。翼状胬肉通常在赤道南北 40°纬度之间的人群中发病, 也称为“翼状胬肉区”, 这些区域与高水平的紫外线(UV)辐射强度有关[3]。该区域内的翼状胬肉患病率预计高达 22%, 而该区域外的患病率 < 2%, 因此表明紫外线辐射可能与翼状胬肉的发病机制有关[4]。与翼状胬肉发展相关的其他风险因素有遗传因素; 环境因素, 如风、灰尘和眼睛干燥, 以及衰老和免疫等因素。翼状胬肉侵入眼睛会导致视力受损、眼睛活动受限、炎症和异物感等症状[5]。翼状胬肉的诊断使用裂隙灯检查, 观察各种翼状胬肉特征, 如肉质或退化性病变生长。当病变到达并覆盖角膜导致视力障碍或刺激时, 就会对翼状胬肉进行治疗。虽然翼状胬肉的发病机制尚不清楚, 但关于其发展有不同的理论, 包括 Bowman 膜退化、VEGF 水平高和一氧化氮(NO)表达增加。目前手术仍然是治疗翼状胬肉的主要方式, 以物理、化学治疗为辅, 尽可能减少翼状胬肉的复发。现就翼状胬肉的发病机制及临床治疗进展进行综述。

## 2. 翼状胬肉的发病机制

1) 紫外线发病: 紫外线辐射分为三类: UVA (波长 320~400 纳米)、UVB (波长 280~320 纳米)和 UVC (波长 200~280 纳米)。最长的波长是 UVA, 占紫外线辐射的 90%~99%; 而且, UVA 不会被臭氧层吸收。此外, UVB 辐射是氧化应激的主要因素[6]。暴露于紫外线辐射的基底上皮细胞被修饰是原发性翼状胬肉和复发性翼状胬肉侵袭的主要原因[7]。Elgouhary 等人发现脂质过氧化和翼状胬肉之间存在相关性。他们发现翼状胬肉患者的脂质过氧化量(MDA 和 4-羟基壬烯醛)增加。尽管如此, 抗氧化剂如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶的减少会导致活性氧(ROS)积累, 从而导致 DNA 损伤和光毒性效应[8]。

2) 角膜缘干细胞缺乏: 翼状胬肉发展的另一个因素是角膜缘干细胞(LSC)与长期暴露于紫外线相关的肿瘤性变化有关, 这会导致鳞状化生[9]。此外, 由于过度暴露于紫外线, Bowman 膜分解并将基质暴露于角膜, 因此, 导致基质过度生长侵蚀角膜。这导致成纤维细胞活化增加、炎症细胞浸润、新生血管形成、异常细胞外基质积聚等[10]。最后, p53 蛋白的作用在早期研究中已有报道, 它可能导致翼状胬肉的发展和复发。p53 蛋白也称为肿瘤抑制蛋白, 通过维持细胞增殖速率来调节细胞分裂, 并参与 DNA 修

复和合成。研究表明,翼状胬肉患者具有高水平过表达的 p53 基因。这被认为是紫外线激活凋亡抑制剂生存素并抑制 p53 的功能,从而导致不规则的细胞周期,而影响 DNA 合成和修复[11]。翼状胬肉发展的这一途径的突变特征模拟了人类肿瘤生长的遗传生物标志物。这可能导致通过恢复 p53 基因和调节细胞周期来治疗翼状胬肉的潜在策略[11]。尽管翼状胬肉究竟是如何发展的还不确定,但这些研究证明了紫外线辐射和翼状胬肉之间的关系。

3) 细胞的增生及凋亡异常:目前认为翼状胬肉是一种增生性疾病。有学者研究发现翼状胬肉组织和正常结膜组织的细胞增殖率基本一致,提示细胞凋亡方面发生了变化[12]。与翼状胬肉增生及凋亡有关的分子基因变化中,P53 基因突变已得到多数学者的认可。野生型 P53 基因是肿瘤抑制基因,诱导细胞凋亡,抑制肿瘤生长,当 P53 基因突变时,会引起细胞生长失控[13]。

4) 炎性因子、生长因子及生长因子受体异常:在翼状胬肉中,中性粒细胞明胶酶相关的脂质运载蛋白和基质金属蛋白酶 9 (MMP9)上调,而胰岛素样生长因子结合蛋白 3 下调[7]。中性粒细胞明胶酶相关的脂质运载蛋白和 MMP9 是细胞外基质(ECM)积聚和慢性炎症反应的原因,胰岛素样生长因子结合蛋白 3 的低表达导致不受控制的细胞增殖。SLC1A5 基因中的 SNP (rs1060043)与结膜紫外线自发荧光显著相关[14]。SLC1 基因家族在人角膜中已被广泛检测到,因此 SLC1A5 在翼状胬肉中的作用值得进一步研究。

5) 细胞外基质(ECM)重塑:ECM 是由基质细胞分泌的一组细胞外成分,为细胞环境提供结构和生化支持。ECM 蛋白的异常表达可能与翼状胬肉的增殖性生长直接相关。慢性日晒造成的组织损伤和炎症介质的激活增加了基质金属蛋白酶(MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-14 和 MMP-15)的表达,从而导致 ECM 的修饰或重塑[7]。这些改变可能是翼状胬肉在角膜缘水平发展的初始变化,其中基质结缔组织、弹性蛋白和原弹性蛋白(TE)的成分发生了改变。构成翼状胬肉的纤维血管组织的特征是弹性蛋白和肌成纤维细胞的增加,这在翼状胬肉的迁移和生长中起着关键作用[7]。基质金属蛋白酶(MMPs)是一组依赖活性金属锌离子并以细胞外基质成分水解底物的复杂蛋白酶家族。MMP-1、MMP-3 降解角膜胶原,MMP-2 降解前弹力层[15]。

6) 其他因素:遗传[16]、小随体 DNA 不稳定、杂合现象的缺失、胆固醇代谢改变以及免疫失调[17]等。但尚未得到证实。

### 3. 翼状胬肉的治疗方法

#### 3.1. 手术治疗方式

翼状胬肉手术的目的不仅在于切除翼状胬肉,还在于预防其复发。年龄越小,复发率越高。这可能与年轻患者的上皮快速再形成、侵袭性血管生成和快速胶原合成有关。

1) 裸巩膜技术:从角膜和巩膜上完全切除翼状胬肉并暴露角膜巩膜表面是典型的眼科切除翼状胬肉手术。这种技术是第一种用于切除翼状胬肉的技术,其特点是切口简单,可使巩膜床重新上皮化。该技术的优点是,它是迄今为止手术干预最少,最快的切除方法,理论上,它似乎是最简单、最清洁的切除方法。然而,这种方法是最不令人满意的治疗,因为复发率可能高达 80% [18]。因此,裸露巩膜技术不再被推荐用于翼状胬肉手术治疗。

2) 自体结膜移植技术:结膜移植基于结膜上皮分化为角膜上皮的理论。这种技术包括在切除翼状胬肉后,用取自邻近结膜的游离移植物覆盖巩膜床[4]。自体结膜移植技术能够重建自然角膜缘结构。与单独裸露巩膜相比,这种方法复发率更低,长期效果更好。即使自体结膜移植后的复发率在不同的临床研究中有所不同,这种方法通常被认为是治疗翼状胬肉最有效的方法[19]。尽管自体结膜移植可有效预防翼状胬肉复发,但由于需要固定,该技术需要专业技术知识和较长的手术时间,尤其是在使用缝线时。这种方法的主要副作用是术后眼睛不适、烧灼感和肉芽肿形成,很少发生移位或排斥反应。

3) 旋转皮瓣技术: 最近, 旋转皮瓣被提议作为翼状胬肉手术中自体结膜移植的替代方法[5]。在结膜瓣技术中, 不是完全移除供体部位的结膜, 而是保留结膜的一部分附着, 旋转或滑动结膜瓣的位置[20]。在这项技术中, 从上结膜切除与裸露巩膜区域相关的矩形结膜瓣, 然后通过鼻侧围绕边缘锚点旋转, 并使用聚乳酸缝合线将其缝合到裸露巩膜区域[4]。与自体结膜移植相比, 该技术在术后早期和晚期, 对组织的扭曲作用更小, 并且具有更好的美学效果。这种方法可以作为翼状胬肉手术的一种可接受的方法, 特别是对于结膜不足的患者[18]。该技术报告的复发率从不到 1%到超过 5%不等。一般来说, 这种技术比自体结膜移植更具挑战性, 一旦掌握, 与自体结膜移植相比, 它需要更少的手术时间。游离自体结膜移植和旋转结膜瓣技术在降低复发率方面显示出相当的结果。Abul Naga 等人的一项研究表示, 这两种方法是安全有效的翼状胬肉手术方法, 并发症少[21]。当结膜特征不允许自体结膜移植时, 皮瓣技术可以安全地进行, 具有相似的复发率和更短的手术时间。此外, 自体结膜移植可能需要球周麻醉和牵引缝合, 而皮瓣技术几乎不需要。而且, 在皮瓣技术中没有移植物丢失和内翻的风险, 并且血管的结构得以保留, 愈合过程更好, 移植物坏死的风险降低。然而, 对于需要更宽移植物的大型翼状胬肉, 不能考虑使用皮瓣[22]。

4) 自体角膜缘干细胞移植术(LCAG): 另一种与自体结膜移植相关的方法是 LCAG 方法, 其中角膜缘组织被放置在移植源中, 然后转移到所需的位置。在这项技术中, 移植物可防止剩余组织的增殖, 添加 LSC 可加快该区域的愈合和解剖重建[20]。添加的角膜缘上皮可作为结膜和角膜之间的屏障, 由于 LSC 的缺乏在翼状胬肉的发病机制中起着重要作用, 移植这些干细胞可恢复屏障并防止翼状胬肉复发[23]。与羊膜移植物和裸巩膜技术相比, LCAG 术后翼状胬肉的复发率在统计学上具有显著优势[20]。据报道, 这种治疗方法的复发率低于 7% [24]。当手术中或术后 MMC 治疗相结合时, 复发率会更低。Fayez 进行了一项研究, 比较角膜缘结膜移植与自体结膜移植治疗翼状胬肉的安全性和有效性, 并报告称, 在平均 62 个月(范围为 36~96 个月)的随访中, 自体结膜移植组的 10 名患者(10%)和角膜缘结膜组的 1 名患者(1%)出现了翼状胬肉复发。随访期间未观察到 LSC 缺乏的迹象。根据他们的研究结果, 在预防翼状胬肉切除后复发方面, 角膜缘结膜技术比自体结膜移植技术更安全、更有效[25]。

5) 羊膜移植(AMT): AM 是胎盘的最内层(由厚基膜和无血管基质组成), 可用作具有抗炎和抗纤维化特性的移植物, 并且它还能够提供多种生长因子和上皮细胞的分化, 而没有免疫反应的风险[26]。自体羊膜移植是将翼状胬肉切除, 然后将羊膜(新鲜或冻干)放在裸露的巩膜上, 基底膜朝上, 基质朝下。然后使用纤维蛋白胶将羊膜粘附到巩膜上。自体羊膜移植具有抗炎、抗疤痕、抗纤维化和抗血管生成特性; 因此, 使其成为治疗翼状胬肉的合适方法[27]。AM 移植也适用于结膜供区结疤的患者、需要大移植物的病例或需要保留结膜以备将来可能进行青光眼手术的患者[20]。自体羊膜移植比自体结膜移植具有更高的复发率[28]。因此, 与自体羊膜移植和裸巩膜手术相比, 自体结膜移植在长期内更有效[4]。羊膜的基质被认为可以抑制肿瘤坏死因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 信号传导并减少细胞外基质的产生。将羊膜移植与纤维蛋白胶联合用于原发性翼状胬肉具有双重优势: AMG 的使用保护了患者的结膜, 以防他们需要未来的青光眼手术或复发, 纤维蛋白胶的使用减少了手术时间, 并最大限度地减少了术后不适和炎症。在此研究中发现, 联合 CAT 或 LCA 与 AMG 的平均复发率最低(1.83%), 当生物材料被联合使用时, 复发率甚至进一步下降到 1.22% [24]。

### 3.2. 辅助治疗

1) 丝裂霉素(MMC)是一种抗生素和抗有丝分裂剂, 最初由 Wakaki 等人在 1958 年从凯撒链霉菌中分离[21]。MMC 抑制 RNA、DNA 和蛋白质合成, 并诱导角质细胞和肌纤维母细胞的凋亡[29]。使用 MMC 作为辅助治疗的优势包括复发率低, 平均复发率为 5%~12%, 使用简单, 节省时间[30]。然而, Fakhry



的一项研究结膜下注射(0.1 mL, 0.15 mg/mL)使用 MMC 作为术前治疗的情况, 结果显示, 与未接受结膜下注射的患者相比, 在自体结膜移植手术前接受 MMC 注射的患者复发率为 5%, MMC 手术治疗 12 个月随访后复发率为 21% [29]。这表明 MMC 作为成纤维细胞增殖抑制剂, 对成纤维细胞有毒性作用。

2) 环孢素 A (CsA): CsA 是一种具有抗炎和免疫抑制特性的免疫抑制药物, 广泛用于预防器官移植排斥反应[31]。CsA 辅助治疗现仍不能解决治疗原发性和复发性翼状胬肉的问题, 因为手术和 CsA 的结合非常昂贵, 并且需要患者的长期恢复期。因此, 在可预见的未来, 可以考虑使用其他免疫抑制药物如他克莫司来消除这种手术的不足[32]。

3) 5-氟尿嘧啶(5-FLU): 是一种氟化嘧啶衍生物, 通常用作抗癌药物[33]。在细胞周期的 S 期, DNA 合成受到抑制, 从而影响快速增殖的细胞。与使用 MMC 作为辅助治疗形式相比, 5-FLU 具有许多优势, 包括降低血管和上皮毒性、缺血、巩膜变薄的发生率, 而且比 MMC 的成本更低。与 5-FU 相关的主要一般并发症是耐药性, 因为减少活化代谢物的积累, 降低靶相关耐药性和药代动力学耐药性[6]。

4) 噻替帕(Thiotepa)是一种模拟氮芥菜的细胞毒性烷化剂[34]。它通常用于化疗, 以治疗各种癌症, 如白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。噻替帕的作用机制是它在快速繁殖的组织中引起有丝分裂和抑制分裂。其复发率约为 10%。另一方面, 由于其副作用, 如眼睑黑色素沉积、皮肤色素过度沉着、过敏反应和局部刺激, 所以噻替帕不是首选的治疗方法[35]。

5) 抗病毒治疗: 各种研究调查了翼状胬肉与致癌病毒如人乳头瘤病毒(HPV)、巨细胞病毒(CMV)和单纯疱疹病毒(HSV)之间的联系[36]。与眼翼状胬肉相关的主要病毒感染是人乳头瘤病毒[37]。探索了干扰素与 IFN- $\alpha$ -2b 滴眼液(100 万 IU/5ml)作为复发性翼状胬肉的潜在治疗方法的使用。裸巩膜手术后, 患者每天使用滴眼液 4 次, 持续 3 个月, 治疗后随访 18 个月。研究表明, 与复发性翼状胬肉 29.2%的对照组相比, 治疗组的复发率降低了 3.7%。然而, 此研究有并发症报道, 如结膜肉芽肿和角膜上皮缺损。避免这些副作用的最佳解决方案可能是使用局部类固醇来减少炎症, 从而预防这些副作用。

### 3.3. 抗 VEGF 药物治疗翼状胬肉

1) 贝伐单抗: 贝伐单抗是一种 11 人源化鼠单克隆免疫球蛋白 G1 (IgG1) 抗体, 可抑制血管生成的主要触发因素是 VEGF-A 亚型; 因此, 理论上, 由于患病眼睛中存在高水平的 VEGF, 贝伐单抗最初可以抑制原发性或复发性翼状胬肉[38]。一项研究对 17 名患者(14 名原发性翼状胬肉患者和 3 名复发性翼状胬肉患者)进行了贝伐单抗原灶内注射(2.5 mg/0.1ml)给药研究。患者在治疗后随访 3 个月, 从统计学上看, 治疗显示受影响角膜的血管化显著减少 4% [39]。使用贝伐单抗作为一种治疗形式的缺点是稳定性差, 因为它是一种蛋白质, 具有较短的保质期, 并且与 MMC 和 5-FLU 相比, 贝伐单抗昂贵。为了克服这些障碍, 贝伐单抗可以转化为粉末, 只在需要时激活, 从而延长保质期。此外, 可以添加蛋白质稳定剂如海藻糖以避免任何聚集。然而, 在考虑贝伐单抗的局部制剂时, 必须进一步研究药物活性的丧失。总的来说, 使用抗 VEGF 治疗翼状胬肉具有潜在的良好效果, 并辅以针对其他生长因子的治疗[40]。

2) 雷珠单抗: 是一种重组人源化部分抗 VEGF 抗体, 可结合每种 VEGF 亚型, 使其选择性低于贝伐单抗。Mansour 等人进行的临床试验比较了贝伐单抗和雷尼替丁单抗对翼状胬肉的疗效。该研究成功地使用结膜下注射贝伐单抗或雷尼替丁单抗来治疗炎症或切除翼状胬肉。研究表明结膜下注射雷尼替丁和贝伐单抗对发炎的残余翼床有效, 但是使用局部抗炎治疗被证明是无反应的。结果显示, 在治疗后 13 个月, 使用雷尼替丁单抗(0.1 毫升或 1 毫克)导致发炎的残余翼状胬肉床变平, 结膜血管变弱[41]。另一方面, 当使用结膜下贝伐单抗(0.1 毫升或 2.5 毫克)时, 在给药一周后, 残余翼状胬肉床的炎症消失。这表明抗 VEGF 药物必须对 VEGF A 亚型具有选择性, 才能潜在地治疗翼状胬肉[41]。

3) 阿柏西普: 一种胎盘生长因子和重组人源化抗 VEGF 融合蛋白, 与贝伐单抗和雷尼替丁相比, 其

在体内对 VEGF-A 的亲合力更高。一项研究包括 4 名患者, 根据翼状胬肉的大小, 接受频繁的高剂量病变内注射 0.1 ml (2.5 mg) 和 0.3 ml (7.5 mg) 阿柏西普。结果表明, 阿柏西普在不使用额外局部类固醇的情况下, 通过高剂量病灶内注射, 可减少新血管形成和翼状胬肉消退[42]。然而, 需要进一步研究来证实其用于非炎症性翼状胬肉的效果。此外, 考虑到需要频繁注射, 这将导致患者依从性低; 因此, 可以进一步研究给予阿柏西普的其他途径。

#### 4. 小结

翼状胬肉是一种多种机制参与的眼部病变, 在某些情况下, 会对个人的视力造成损害。在各种风险因素中, 最重要的发展和恶化的因素是暴露在紫外线下。在许多情况下, 这种疾病是通过手术和切除病变来治疗的。与手术方法相关的一个重要问题是翼状胬肉术后的复发。较新的治疗和手术方法, 如自体结膜移植和 AM 技术, 复发率较低。另一方面, 使用辅助治疗如丝裂霉素 C、5-FU、局部使用干扰素  $\alpha$ -2b 也能有效降低复发率。

#### 参考文献

- [1] Zaidi, S.B.H. and Ali Khan, W. (2021) Is Pterygium Morphology Related to Loss of Corneal Endothelial Cells? A Cross-Sectional Study. *Clinical Ophthalmology*, **15**, 1259-1266. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S296531>
- [2] Zhao, D., Zhao, H., He, Y., et al. (2021) The Inhibitive Effects of Proteasome Inhibitor MG-132 on Pterygium Fibroblasts in vitro and the Potential Key Regulators Involved. *Life Sciences*, **270**, Article ID: 119088. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119088>
- [3] Zhou, W.P., Zhu, Y.F., Zhang, B., et al. (2016) The Role of Ultraviolet Radiation in the Pathogenesis of Pterygia (Review). *Molecular Medicine Reports*, **14**, 3-15. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5223>
- [4] Shahraki, T., Arabi, A. and Feizi, S. (2021) Pterygium: An Update on Pathophysiology, Clinical Features, and Management. *Therapeutic Advances in Ophthalmology*, Vol. 13. <https://doi.org/10.1177/25158414211020152>
- [5] Wanzeler, A.C.V., Duarte, B., de Andrade, V.D.M., et al. (2018) Impact of Conjunctival Autograft on Pterygium Treatment: Evaluation of Related Symptoms and Patients' Satisfaction after Surgery. *Clinical Ophthalmology*, **12**, 833-837. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S155631>
- [6] Baheran, S.S., Alany, R.G., Schwikkard, S., et al. (2023) Pharmacological Treatment Strategies of Pterygium: Drugs, Biologics, and Novel Natural Products. *Drug Discovery Today*, **28**, Article ID: 103416. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103416>
- [7] Martín-López, J., Pérez-Rico, C., Benito-Martínez, S., et al. (2021) The Role of the Stromal Extracellular Matrix in the Development of Pterygium Pathology: An Update. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 5930. <https://doi.org/10.3390/jcm10245930>
- [8] Elgouhary, S.M., Elmazar, H.F., Naguib, M.I., et al. (2020) Role of Oxidative Stress and Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Pterygium Pathogenesis and Prevention of Pterygium Recurrence after Surgical Excision. *International Ophthalmology*, **40**, 2593-2606. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01440-2>
- [9] Zavala, J., Hernandez-Camarena, J.C., Salvador-Gálvez, B., et al. (2018) Extracellular Matrix and Fibroblast Injection Produces Pterygium-Like Lesion in Rabbits. *Biological Research*, **51**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s40659-018-0165-8>
- [10] Tan, J., Vollmer-Conna, U., Tat, L., et al. (2019) Dry-Eye Disease in Recurrent Pterygium. *Ophthalmic Research*, **61**, 199-203. <https://doi.org/10.1159/000493544>
- [11] He, S. and Wu, Z. (2022) Biomarkers in the Occurrence and Development of Pterygium. *Ophthalmic Research*, **65**, 481-492. <https://doi.org/10.1159/000523878>
- [12] Watanabe, M., Tsugeno, Y., Sato, T., et al. (2023) TGF- $\beta$  Isoforms Affect the Planar and Subepithelial Fibrogenesis of Human Conjunctival Fibroblasts in Different Manners. *Biomedicines*, **11**, Article 2005. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11072005>
- [13] Casciano, F., Zauli, E., Busin, M., et al. (2023) State of the Art of Pharmacological Activators of p53 in Ocular Malignancies. *Cancers*, **15**, Article 3593. <https://doi.org/10.3390/cancers15143593>
- [14] Yazar, S., Cuellar-Partida, G., Mcknight, C.M., et al. (2015) Genetic and Environmental Factors in Conjunctival UV Autofluorescence. *JAMA Ophthalmology*, **133**, 406-412. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.5627>

- [15] Anguria, P., Carmichael, T., Ntuli, S., *et al.* (2013) Chronic Inflammatory Cells and Damaged Limbal Cells in Pterygium. *African Health Sciences*, **13**, 725-730. <https://doi.org/10.4314/ahs.v13i3.29>
- [16] Romano, V., Steger, B., Kovacova, A., *et al.* (2016) Further Evidence for Heredity of Pterygium. *Ophthalmic Genetics*, **37**, 434-436. <https://doi.org/10.3109/13816810.2015.1111911>
- [17] Sámano-Hernández, L., Garfias, Y., González-Márquez, H., *et al.* (2023) Human Papilloma Virus Presence and Its Physical Status in Primary Pterygium. *Heliyon*, **9**, e16189. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16189>
- [18] Fernandes, M., Sangwan, V.S., Bansal, A.K., *et al.* (2005) Outcome of Pterygium Surgery: Analysis over 14 years. *Eye*, **19**, 1182-1190. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701728>
- [19] Jee, D., Park, M., Lee, H.J., *et al.* (2015) Comparison of Treatment with Preservative-Free Versus Preserved Sodium Hyaluronate 0.1% and Fluorometholone 0.1% Eyedrops after Cataract Surgery in Patients with Preexisting Dry-Eye Syndrome. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, **41**, 756-763. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.11.034>
- [20] Hwang, H.S., Cho, K.J., Rand, G., *et al.* (2018) Optimal Size of Pterygium Excision for Limbal Conjunctival Autograft Using Fibrin Glue in Primary Pterygia. *BMC Ophthalmology*, **18**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0790-6>
- [21] Bilge, A.D. (2018) Comparison of Conjunctival Autograft and Conjunctival Transposition Flap Techniques in Primary Pterygium Surgery. *Saudi Journal of Ophthalmology: Official Journal of the Saudi Ophthalmological Society*, **32**, 110-113. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2017.11.002>
- [22] Akbari, M. (2022) Update on Overview of Pterygium and Its Surgical Management. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, **29**, e30-e45. <https://doi.org/10.47750/jptcp.2022.968>
- [23] Sabater-Cruz, N., Dotti-Boada, M., Rios, J., *et al.* (2021) Postoperative Treatment Compliance Rate and Complications with Two Different Protocols after Pterygium Excision and Conjunctival Autografting. *European Journal of Ophthalmology*, **31**, 932-937. <https://doi.org/10.1177/1120672120917335>
- [24] Paganelli, B., Sahyoun, M. and Gabison, E. (2023) Conjunctival and Limbal Conjunctival Autograft vs. Amniotic Membrane Graft in Primary Pterygium Surgery: A 30-Year Comprehensive Review. *Ophthalmology and Therapy*, **12**, 1501-1517. <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00689-x>
- [25] Özdemir, M. (2008) Conjunctival Z-Plasty for Pterygium: Comparison with Conjunctival Autografting. *Electronic Journal of General Medicine*, **5**, 84-89. <https://doi.org/10.29333/ejgm/82583>
- [26] Young, A.L. and Kam, K.W. (2019) Pterygium: Surgical Techniques and Choices. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, **8**, 422-423. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000269>
- [27] Kaufman, S.C., Jacobs, D.S., Lee, W.B., *et al.* (2013) Options and Adjuvants in Surgery for Pterygium: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, **120**, 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.066>
- [28] Luanratanakorn, P., Ratanapakorn, T., Suwan-Apichon, O., *et al.* (2006) Randomised Controlled Study of Conjunctival Autograft versus Amniotic Membrane Graft in Pterygium Excision. *The British Journal of Ophthalmology*, **90**, 1476-1480. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.095018>
- [29] Fakhry, M.A. (2011) The Use of Mitomycin C with Autologous Limbal-Conjunctival Autograft Transplantation for Management of Recurrent Pterygium. *Clinical Ophthalmology*, **5**, 123-127. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S16474>
- [30] Mutlu, F.M., Sobaci, G., Tatar, T., *et al.* (1999) A Comparative Study of Recurrent Pterygium Surgery: Limbal Conjunctival Autograft Transplantation versus Mitomycin C with Conjunctival Flap. *Ophthalmology*, **106**, 817-821. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90172-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90172-0)
- [31] Zhang, Q., Bao, N., Liang, K., *et al.* (2018) Adjuvant Use of Cyclosporine A in the Treatment of Primary Pterygium: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*, **37**, 1000-1007. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001542>
- [32] Mandal, A., Gote, V., Pal, D., *et al.* (2019) Ocular Pharmacokinetics of a Topical Ophthalmic Nanomicellar Solution of Cyclosporine (Cequa®) for Dry Eye Disease. *Pharmaceutical Research*, **36**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2556-5>
- [33] Zhai, L.Y., Zhang, X.R., Liu, H., *et al.* (2020) Observation of Topical Tacrolimus on High-Risk Penetrating Keratoplasty Patients: A Randomized Clinical Trial Study. *Eye*, **34**, 1600-1607. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0717-3>
- [34] Hacıoğlu, D. and Erdöl, H. (2017) Developments and Current Approaches in the Treatment of Pterygium. *International Ophthalmology*, **37**, 1073-1081. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0358-5>
- [35] Wu, H. and Chen, G. (1999) Cyclosporine A and Thiotepea in Prevention of Postoperative Recurrence of Pterygium. *Yan Ke Xue Bao*, **15**, 91-92. (In Chinese)
- [36] Yu, J., Feng, J., Jin, T., *et al.* (2021) The Effect of a Novel Strategy in Treating Primary Pterygium: A Prospective

- Randomized Clinical Study. *American Journal of Ophthalmology*, **225**, 108-116. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.01.001>
- [37] Yin, M., Li, H., Zhang, Y., *et al.* (2019) Interferon Alpha-2b Eye Drops Prevent Recurrence of Pterygium after the Bare Sclera Technique: A Single-Center, Sequential, and Controlled Study. *Cornea*, **38**, 1239-1244. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001995>
- [38] Razeghinejad, M.R. and Banifatemi, M. (2014) Subconjunctival Bevacizumab for Primary Pterygium Excision; A Randomized Clinical Trial. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, **9**, 22-30.
- [39] Fallah, M.R., Khosravi, K., Hashemian, M.N., *et al.* (2010) Efficacy of Topical Bevacizumab for Inhibiting Growth of Impending Recurrent Pterygium. *Current Eye Research*, **35**, 17-22. <https://doi.org/10.3109/02713680903395273>
- [40] Papathanassiou, M., Theodossiadis, P.G., Liarakos, V.S., *et al.* (2008) Inhibition of Corneal Neovascularization by Subconjunctival Bevacizumab in an Animal Model. *American Journal of Ophthalmology*, **145**, 424-431. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.11.003>
- [41] Mansour, A.M. (2009) Treatment of Inflamed Pterygia or Residual Pterygial Bed. *The British Journal of Ophthalmology*, **93**, 864-865. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.155291>
- [42] Kim, H.K., Choi, J.Y., Park, S.M., *et al.* (2017) Tyrosine Kinase Inhibitor, Vatalanib, Inhibits Proliferation and Migration of Human Pterygial Fibroblasts. *Cornea*, **36**, 1116-1123. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001268>