

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.07.11

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2021.07.11>

· 专家述评 ·

## 中国眼科病理学的发展现状与展望

李彬, 金子兵, 张旭

(首都医科大学附属北京同仁医院, 北京同仁眼科中心, 北京市眼科研究所,  
北京市眼科学与视觉科学重点实验室, 北京 100005)

**[摘要]** 眼科病理学是系统组织病理学的重要分支, 作为基础医学与临床医学之间的桥梁和纽带, 对于深入认识和揭示眼部疾病的发病特点发挥着重要作用。眼科病理学在老一辈专家们的努力下奠定了坚实的基础。目前眼科病理学学科的发展随着眼科临床技术以及系统病理学的发展在不断的前进, 细胞生物学及分子生物学的全方位结合和纵深应用带动并拓展了眼科病理学的研究领域, 临床病理学及实验病理学的研究不断更新, 新形势下眼科病理学的发展充满着机遇和挑战。

**[关键词]** 眼科病理学; 细胞生物学; 分子生物学; 临床病理; 实验病理

## The status quo and prospect of ophthalmic pathology in China

LI Bin, JIN Zibing, ZHANG Xu

(Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University,  
Beijing Ophthalmology and Visual Science Key Lab, Beijing 100005, China)

**Abstract** Ophthalmic pathology is an important branch of histopathology. As a bridge and link between basic medicine and clinical medicine, ophthalmic pathology plays an important role in understanding and revealing the characteristics of ocular diseases. The previous generations have laid a solid foundation for ophthalmic pathology with their hard work. Moreover, the advancement of ophthalmic clinical technology and systematic pathology in recent years have further facilitated the development of ophthalmic pathology. The comprehensive combination and in-depth application of cell biology and molecular biology have promoted and expanded the research field of ophthalmic pathology. In addition, new progress has been witnessed in the field of clinical pathology and experimental pathology constantly. Under the new situation, the development of ophthalmic pathology is faced with both opportunities and challenges.

**Keywords** ophthalmic pathology; cell biology; molecular biology; clinical pathology; experimental pathology

收稿日期 (Date of reception): 2021-04-06

通信作者 (Corresponding author): 李彬, Email: libin43\_99@163.com

眼科病理学作为眼科学基础学科中的一个重要组成部分, 在眼科临床诊治和基础研究方面占据了重要地位。它不仅为临床医生给予患者及时正确的诊断和治疗提供重要客观的依据, 而且对于总结研究眼科疾病的临床特点, 揭示疾病发病原因, 探寻发病机制和病变本质方面具有重要的作用。眼科病理学作为基础医学与临床医学之间的桥梁和纽带, 在促进眼科学学科发展方面起到了举足轻重的作用。

## 1 眼科病理的发展历史

回顾眼科病理学发展历程, 各位从事眼病理专业的先辈们为学科专业的发展开创了良好的开端并奠定了扎实的基础。我国眼病理最早溯源于1927年林文秉教授在北京协和医院开展了相关工作<sup>[1]</sup>。五六十年代以后至今, 北京同仁医院、北京大学第三医院、广州中山大学眼科中心、上海眼耳鼻喉科医院, 上海长海医院、青岛大学附属医院、山东省眼科研究所、四川华西医科大学、天津市眼科医院、河南省人民医院、武警总医院眼眶病研究所、浙江温州医科大学眼视光医院、浙江大学医学院附属第二医院、何氏眼科医院等多地眼科陆续设立了眼科病理室并相继开展了眼科病理的工作, 取得了一系列临床和科研的重要成果, 老一辈的眼病理学专家为学科发展倾注了大量的心血。北京同仁医院眼科病理室是在1956年由郑邦和教授创立, 也是1959年眼科研究所成立之初最早设立的研究室之一。1979年中华医学会眼科学分会眼病理学组的成立, 更是为眼科学临床及基础学科发展提供了良好的学术环境和交流平台, 学组成立后, 举办了多次全国性病理学术交流研讨会及专题学习班, 培养造就了一大批从事眼病理学研究的专业人才, 使眼病理专业队伍逐渐壮大, 为眼科病理学的发展奠定了坚实的专业基础, 为学科的发展起到了锦上添花的作用<sup>[2]</sup>。

## 2 病理诊断工作是眼病理学研究的重要内容及基础

眼科疾病的发生发展对应着相应的组织病理

学改变, 对眼科疾病进行正确的诊断是临床治疗重要的先决条件和基础, 没有准确无误的诊断, 对疾病的认识和研究也无从谈起。我们要善于从临床病理诊断工作中对一些常见病多发病的病理特点进行总结归纳, 分析并探究其与临床分期、预后以及治疗之间的潜在联系, 进而指导临床的诊断和治疗。

通过眼科病理几代人的辛勤努力和不断积累, 眼科临床病理学的发展取得了丰硕的成果, 多部眼科病理学专著相继出版, 一些临床病理研究成果也接连发表, 《眼科病理学》、《眼科病理解剖学》、《眼部肿瘤临床与组织病理学诊断》、《眼科病理学图谱》等学术专著对于深入认识眼科疾病的发病本质、提高临床病理诊断水平具有重要的意义。

眼科病理学诊断是整合多学科综合知识的结果, 需要有组织胚胎学、免疫学、遗传学、细胞生物学、分子生物学等多学科的知识背景。临床病理学的发展离不开基础学科的发展, 近年来, 细胞生物学和分子生物学技术的发展极大地提高了眼科病理学诊断的正确率和精准性。目前, 眼科病理诊断已由传统的石蜡切片HE染色方法观察分析组织结构特点及细胞形态的模式逐步向免疫病理及分子病理诊断转变, 从基因诊断水平对眼科疾病进行精确诊断并指导临床治疗。

目前眼科病理诊断技术最常用和基础的方法是对病变组织石蜡包埋切片, 经苏木精-伊红染色后在光学显微镜下进行分析诊断, 这对于显示病变细胞形态特点具有不可替代的作用, 也是目前病理常规诊断方法。目前分子病理学检查虽然更加精准, 可以区分恶性肿瘤的具体分型, 但对于大部分的疾病, 分子病理学检查不能单独进行诊断, 石蜡切片组织病理学诊断是分子病理学诊断的基础, 因此, 对于眼科病理诊断工作来说, 提高基础组织病理学诊断技能尤为重要<sup>[3]</sup>。

细胞学检查同样在眼科疾病的诊断中占有重要的地位, 眼球为相对独立和精细的结构, 利用微创技术对房水、玻璃体液等眼内液进行分析, 对于区分临床眼内占位性病变良恶性具有重要意义。对患者而言, 穿刺伤口小, 恢复快, 术后并发症少, 免除了摘除眼球的痛苦, 因此, 细胞学

检测技术在临床诊断中应用广泛。

眼科病理日常诊断工作中,免疫组织化学染色和特殊染色的应用以及分子病理的发展对于眼科的病理诊断及鉴别诊断提供了可靠的依据,使诊断更加精确。免疫组织化学染色是根据组织来源不同的细胞表达不同的蛋白,使形态学相似的肿瘤组织类型得以明确;特殊染色如PAS、MASSON、刚果红等的应用,使糖蛋白、黏液蛋白以及淀粉样变性等物质更清晰地显现出来;而分子病理中基因检测及测序对眼肿瘤、眼遗传病的诊断以及探索疾病的表现和发病机制同样具有重要的意义,是目前分子病理学发展的趋势。因此病理诊断工作是病理学发展的基石,只有对疾病做出精准的病理诊断,临床才能有的放矢,给予患者精准治疗。

目前眼科病理诊断水平随着病理检验技术的发展以及临床组织标本量的积累得到不断提高,眼科病理作为系统病理学专科化方向,对于特定部位的眼部疾病诊断具有不可替代的优势,特别是针对眼内肿瘤相对于系统病理学来说更具有专业特色,能够做到组织病理学特点与临床紧密结合,进而指导治疗。目前眼科病理的日常临床诊断主要集中在眼内肿瘤、眼睑肿物、角结膜、泪腺以及眼眶疾病等方面,专科化特点突出,如视网膜母细胞瘤的组织病理高危因素分析与疾病预后转归密切相关,角膜营养不良的病理分类诊断需要与临床表现相结合。

目前,中山大学中山眼科中心的眼病理学科已由病理研究室发展成独立的临床病理科,在建制上病理科与白内障科、青光眼科、角膜病科、眼底外科及眼底内科、眼眶病与眼肿瘤科、眼整形科等处于同一组织架构层次,理顺了眼科病理与临床的关系,大大促进了临床眼病理学科的发展。

### 3 眼科病理研究在眼科学疾病中的作用

目前,眼科病理的研究主要分为实验病理学以及临床病理学的研究,其中以实验病理占主导,实验病理学主要侧重于眼肿瘤方面的研究,如视网膜母细胞瘤和脉络膜黑色素瘤的发病机制,以及利用组织病理学技术探究肿瘤的发病机

制和治疗靶点等。临床病理学的侧重点为眼科常见病、多发病的基础研究,例如白内障、糖尿病视网膜病变、感染性角膜病变,年龄相关性黄斑变性、视网膜色素变性和眼内肿瘤等病变的病理学特点与临床表现之间的联系,总结临床病理特点,探索疾病发生的原因。

关于眼肿瘤的研究,在实验病理学方面,视网膜母细胞瘤作为儿童眼内最常见的恶性肿瘤,对其发病机制的研究一直是热点内容,PAX6基因作为视网膜胚胎发育阶段的关键调节因子也倍受关注。李彬课题组从基因表达调控的角度,深入研究PAX6在促进RB发生发展中的作用,发现PAX6基因过表达在RB中具有显著促进肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞凋亡的作用,并进一步探索了PAX6调控RB细胞周期特异性化学治疗药物作用的敏感性,从而为探寻新的抗肿瘤治疗药物提供了具有临床意义的作用靶点<sup>[4-7]</sup>。

金子兵课题组首次建立了来源于人类胚胎干细胞RB1基因双等位基因突变的视网膜类器官中RB的癌症模型,此模型表现出与RB肿瘤发生、转录组和全基因组甲基化高度一致的特性,研究发现RB类器官中PI3K-Akt通路异常失调,其激活因子酪氨酸激酶(tyrosine kinase, SYK)显著上调。通过此研究,明确了趋向成熟的视锥前驱细胞是视网膜母细胞瘤的起源。此外,SYK抑制剂导致癌性类器官细胞显著凋亡,此研究为测试新的候选肿瘤治疗药物提供了极为重要的体外模型<sup>[8-9]</sup>。

葡萄膜黑色素瘤是成人眼内最常见的恶性肿瘤,李彬课题组从肿瘤血管生成拟态以及血管生成方面对肿瘤发生发展以及侵袭转移方面的作用进行了研究,发现在葡萄膜黑色素瘤中存在由肿瘤细胞自身而非完全由内皮细胞构成的血管生成拟态结构,其与有内皮细胞存在的新生血管共同在葡萄膜黑色素瘤的微循环发挥重要作用;另研究发现凝血酶敏感蛋白-1(thrombin sensitive protein-1, TSP-1)与葡萄膜黑色素瘤血管生成相关,葡萄膜黑色素瘤组织中TSP-1表达升高可抑制肿瘤血管生成,提示TSP-1可能作为预测葡萄膜黑色素瘤发生发展以及分子治疗靶点的指标<sup>[10-11]</sup>。

魏文斌课题组利用GSE22138数据集鉴定hub基因差异表达基因(differentially expressed

genes, DEGs), 采用加权基因共表达网络分析构建共表达模块, 对关键模块的DEGs和基因进行功能富集分析。通过共表达网络和蛋白-蛋白相互作用网络筛选枢纽基因, 并在癌症基因组图谱数据库中进行生存分析验证。采用基因富集分析方法探讨葡萄膜黑色素瘤的潜在转移机制, 结果发现TIMP1可能与UM的转移有关, 对鉴别UM的转移高风险患者以及预测UM的预后可能有重要意义<sup>[12]</sup>。

在肿瘤的临床病理学研究方面, 李彬课题组对以眼球摘除术作为首次治疗的482例视网膜母细胞瘤患者的高危病理因素进行分析, 发现约1/3虹膜新生血管阳性者具有高危病理因素的可能性更大, 尤其是肿瘤侵犯筛板后视神经的可能性更大<sup>[13]</sup>; 对视网膜母细胞瘤自发退行临床与组织病理学特点研究分析中发现, 一些不典型的临床表现, 如白瞳伴红眼、眼球萎缩等, 应予以密切关注。应考虑视网膜母细胞瘤自发性消退的可能性。同时, 对于部分伴有组织病理高危因素的视网膜母细胞瘤自发消退病例, 应在密切观察随访的基础上, 给予眼摘术后全身辅助化疗<sup>[14]</sup>。课题组还对视网膜母细胞瘤玻璃体切除术后复发眼的组织病理学改变及组织病理学高危因素进行分析评估, 结果显示RB玻璃体切除术后复发眼肿瘤组织最常见的侵犯部位是眼前节, 以侵犯睫状体为主, 90%以上复发眼具有组织病理学高危因素, 提示应严格掌握手术适应证, 审慎选择玻璃体切除术作为RB的治疗方法<sup>[15]</sup>。

对葡萄膜黑色素瘤的研究中, 魏文斌课题组对肿瘤的临床病理学特征进行分析, 分别计算不同大体类型的葡萄膜黑色素瘤(蕈伞形、扁平形、半球形、球形)肿瘤高度-基底比值, 并对相应的视网膜薄变率进行分析, 结果显示蕈伞形葡萄膜黑色素瘤瘤体高度增加快, 视网膜薄变率高<sup>[16]</sup>。

在对眼眶肿瘤诊断分子标志物的应用研究中, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶二硫键交换蛋白2(ENOX2)蛋白可以作为眼眶肿瘤早期诊断的潜在血清标志物, 并具有一定的肿瘤类型特异性, 同时首次发现了睑板腺癌的ENOX2蛋白分子特征(分子质量为37 kDa, 等电点为4.9)<sup>[17]</sup>。

近年来, 眼科病理不仅在眼部肿瘤领域取得了丰硕的成果, 而且在眼科常见基础病多发领域临床及实验研究中均取得了较大的进展, 罗静课题组<sup>[18]</sup>应用基因相关分析研究探讨增殖性糖尿病视网膜膜病变中TCF7L2的作用, 该研究为进一步阐明 Wnt/ $\beta$ -catenin信号调控通道在增殖性糖尿病视网膜膜病变中的作用提供了基因证据, 并且为治疗增殖性糖尿病视网膜膜病变提供了新的靶点。马建民课题组<sup>[19]</sup>采用PCR技术首次在特发性眼眶炎性假瘤(idiopathic orbital pseudotumor, IOIP)组织中检测到EB病毒DNA的表达; 并采用全基因组表达谱芯片技术对IOIP患者的病变组织标本进行检测, 结果提示IOIP是以T或B细胞增殖为主的多克隆性病变; 同时发现EB病毒致病可能与PI3K和NF- $\kappa$ B信号通路的激活有关。目前研究<sup>[4]</sup>认为IOIP可能是一种由EB病毒促发的免疫反应性眼眶疾病。

眼科病理的研究与眼各亚专科联系紧密, 能针对不同眼部疾病特点进行相对应的病理机制研究, 分析组织病理学特点与临床表现之间的联系, 例如儿童斜视中眼外肌组织病理学形态变化、眼底黄斑部疾病组织病理学成分与正常组织相比的改变, 角膜移植后角膜植片的组织病理学变化以及泪腺病变的病理研究等。同时, 对于临床一些没有手术以及眼球摘除指征的疾病, 动物学实验为眼科病理学实验研究创造了有利条件。在青光眼和白内障的研究中, 通过构建猴眼或鼠眼模型, 进而分析房水滤过组织中小梁网及Schlemm氏管的组织病理学形态与临床表现之间的联系以及探究白内障发生发展过程中晶状体上皮在疾病进展中的作用。而对于眼科疾病的临床药物实验中, 对药物治疗前后病变组织病理学分析研究同样占有不可替代的重要地位。

#### 4 眼病理发展目前状况及发展展望

综上所述, 眼科病理对于临床研究、基础实验研究以及临床治疗药物实验研究提供了重要的支撑作用, 但是, 目前眼科病理的生存面临了巨大的挑战。近年来, 在医疗环境分工日益精细的

大环境下,我国从事眼病理专业人员流失严重,该专业对业务知识水平要求高,所承担的责任重,劳动付出与收入失衡;工作条件环境差,所接触制作组织病理标本所需试剂对健康造成的影响等是主要原因。因此,亟需建立、维持并稳定发展眼科病理专业技术人才队伍,增加眼科病理学新鲜血液,培养眼科临床和实验病理学复合型人才,并在人才培养方面建立相应的扶持配套机制,给予相应的经济倾斜政策。同时,眼病理工作者要不断学习业务知识,努力充实自己的专业内涵,紧跟学科发展步伐,重视眼科基础学科及交叉学科学习,拓展眼科病理研究领域,注重提高业务能力,从而使眼病理学科得到持续稳定的发展。

在系统病理学发展的新时代下,不仅分子病理诊断的地位愈来愈为人们所重视,一些新技术的发展也助力于病理学科发展,人工智能在病理学中的应用主要是对于染色切片的图像分析,数字化病理的应用不仅对于病理教学产生积极的影响,而且对于病理资源共享和远程会诊平台的建立也具有深远的意义。

因此,眼科病理作为联系临床与基础研究的纽带,在眼科疾病的研究中具有广阔的应用前景,并且需要各方面的努力和配合,这就需要我们创造和把握各种机会和条件,与眼科临床各亚专科紧密合作,优势互补,强强联合,使这一传统学科在历史发展的潮流中顺应形势,不断创新,焕发出新的生机和活力。

## 参考文献

- 赵桂秋. 中国眼科病理诊断技术发展70年回顾[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(9): 641-645.  
ZHAO Guiqiu. A summary of 70 years' development of diagnostic techniques of ophthalmic pathology in China[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2020, 56(9): 641-645.
- 孙宪丽. 我国眼病理学的发展、进步与期望[J]. 中华眼科杂志, 2000, 36(3): 221-222.  
SUN Xianli. Development, progress and expectation of ocular pathology in China[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2000, 36(3): 221-222.
- 李永平, 李彬. 眼科病理学发展与精准医学[J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(10): 724-727.  
LI Yongping, LI Bin. Development of ophthalmic pathology and precision medicine[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2016, 52(10): 724-727.
- 中华医学会眼科学分会眼病理学组. 我国眼病理学近五年十大研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(10): 784-787.  
Division of Ophthalmology, Ophthalmology Society, Chinese Medical Association. Ten research advances in ocular pathology in China in the past five years[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2014, 50(10): 784-787.
- Bai SW, Li B, Zhang H, et al. Pax6 regulates proliferation and apoptosis of human retinoblastoma cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(7): 4560-4570.
- Li L, Li B, Zhang H, et al. Lentiviral vector-mediated PAX6 overexpression promotes growth and inhibits apoptosis of human retinoblastoma cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(11): 8393-8400.
- 李彬, 项晓琳. 从眼科病理学角度深入认识眼内肿瘤[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(11): 965-968.  
LI Bin, XU Xiaolin. Understanding intraocular neoplasms from the perspective of ophthalmic pathology. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 2015, 33(11): 965-968.
- Liu H, Zhang Y, Jin ZB, et al. Human embryonic stem cell-derived organoid retinoblastoma reveals a cancerous origin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(52): 33628-33638.
- Liu H, Hua ZQ, Jin ZB. Modeling human retinoblastoma using embryonic stem cell-derived retinal organoids[J]. STAR Protoc, 2021, 2(2): 100444.
- 刘雯, 李彬, 高飞, 等. 脉络膜黑色素瘤微循环模式与其组织病理学关系的分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(5): 441-444.  
LIU Wen, LI Bin, GAO Fei, et al. Relationship of microcirculation pattern and histopathology factors in choroidal melanoma[J]. Chinese Journal of Experimental Ophthalmology, 2012, 30(5): 441-444.
- 张旭, 李彬, 项晓琳, 等. 凝血酶敏感蛋白-1在葡萄膜黑色素瘤血管生成中作用机制的研究[J]. 眼科, 2018, 27(1): 52-57.  
ZHANG Xu, LI Bin, XU Xiaolin. Role of thrombospondin-1 in uveal melanoma angiogenesis mechanism[J]. Ophthalmology in China, 2018, 27(1): 52-57.
- Wang P, Yang X, Wei WB, et al. Identifying a potential key gene, TIMP1, associated with liver metastases of uveal melanoma by weight gene co-expression network analysis[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 11923-11934.
- 项晓琳, 李彬, 高飞, 等. 以眼球摘除术作为首次治疗的482例视网膜母细胞瘤患者的高危病理因素分析[J]. 中华眼科杂志, 2018, 54(10): 782-786.  
XU Xiaolin, LI Bin, GAO Fei, et al. Analysis of high-risk histopathologic

- features of 482 primarily enucleated retinoblastomas[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2018, 54(10): 782-786.
14. 项晓琳, 李彬, 王怡琛, 等. 视网膜母细胞瘤自发退行的临床组织病理学分析[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(10): 729-732.  
XU Xiaolin, LI Bin, WANG Yichen, et al. Retinoblastoma spontaneous regression: clinical and histopathologic analysis[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2014, 50(10): 729-732.
  15. 张亚男, 白海霞, 毛英, 等. 视网膜母细胞瘤玻璃体切除术后复发的组织病理学分析[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(11): 854-859.  
ZHANG Yanan, BAI Haixia, MAO Ying, et al. Histopathological analysis of recurrent eyes of retinoblastoma after vitrectomy[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2019, 55(11): 854-859.
  16. 张举, 魏文斌, 李彬, 等. 蕈伞形葡萄膜黑色素瘤的临床病理学特征分析[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(2): 127-130.  
ZHANG Ju, WEI Wenbin, LI Bin, et al. Clinical pathology analysis of 30 patients with mushroom shaped uveal melanoma[J]. Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases, 2020, 36(2): 127-130.
  17. 张敬学, 武坤, 闫雪静, 等. ENOX2蛋白作为眼眶肿瘤诊断分子标记物的应用研究[J]. 眼科, 2020, 29(5): 401-405.  
ZHANG Jingxue, WU Shen, YAN Xuejing, et al. Application of ENOX2 protein as a diagnostic molecular marker for orbital tumors[J]. Ophthalmology in China, 2020, 29(5): 401-405.
  18. Luo J, Zhao L, Chen AY, et al. TCF7L2 variation and proliferative diabetic retinopathy[J]. Diabetes, 2013, 62(7): 2613-2617.
  19. Jin R, Zhao P, Ma X, et al. Quantification of Epstein-Barr virus DNA in patients with idiopathic orbital inflammatory pseudotumor[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e50812.

**本文引用:** 李彬, 金子兵, 张旭. 中国眼科病理学的发展现状与展望[J]. 眼科学报, 2021, 36(8): 570-575. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.07.11

**Cite this article as:** LI Bin, JIN Zibing, ZHANG Xu. The status quo and prospect of ophthalmic pathology in China[J]. Yan Ke Xue Bao, 2021, 36(8): 570-575. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.07.11