

· 专家述评 ·

关注眼病理学在眼科疾病精准诊疗中的作用

赵桂秋

266003 青岛大学附属医院眼科

通信作者:赵桂秋,Email:guiqiu Zhao@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.09.001

【摘要】 眼病理学对深入研究眼科疾病的发病机制及其发生和发展规律非常重要,可以指导眼科疾病,尤其是眼部原发肿瘤、转移瘤以及炎症疾病的临床诊断和治疗监测。眼病理学包括病理组织形态学、液态活检和分子病理学等,是临床医学和基础医学之间的重要桥梁,指导眼科疾病发病机制的研究,并对眼科学的发展起到重要的推动作用。眼科医生在眼病的诊疗过程中应重视眼病理与眼科临床辅助检查间的结合,为疾病的精准治疗提供客观依据。

【关键词】 眼病理学;组织形态学;液态活检;辅助检查;转移瘤

基金项目: 国家自然科学基金项目(81470609、81500695、81300730);高等学校博士学科点专项科研基金资助课题(20123706110003);山东省自然科学基金重点项目(ZR2012HZ001);山东省自然科学基金青年项目(ZR2013HQ007)

Role of ophthalmic pathology in precise diagnosis and treatment of eye diseases Zhao Guiqiu

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China

Corresponding author: Zhao Guiqiu, Email: guiqiu Zhao@126.com

【Abstract】 Ophthalmic pathology plays an important role in studying the occurrence, development and pathogenesis of ophthalmic diseases. Ophthalmic pathology can guide the diagnostic and treating process of primary tumor, secondary tumor and inflammatory diseases. Ophthalmic pathology, including pathological morphology, liquid biopsy, and molecular pathology, plays an important role in the connection of basic medicine and clinical medicine and guides the research of pathogenesis and promotes the development of ophthalmology. Combination of ophthalmic pathology and clinical assistant examination can provide an objective basis for precision medicine of eye disease.

【Key words】 Ophthalmic pathology; Pathological morphology; Liquid biopsy; Assistant examination; Secondary tumor

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81470609, 81500695, 81300730); the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (20123706110003); Key Project of Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2012HZ001); Youth Project of Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2013HQ007)

眼病理学对深入研究眼科疾病的发病机制及其发生和发展规律具有不可替代的作用,可为疾病的临床诊断和治疗监测提供客观依据和准确信息,从而发挥指导作用。随着细胞生物学和分子生物学技术的不断发展,传统的眼病理学知识和技术面临着自我更新和开拓创新的挑战。眼科医师应该全面、深刻地认识眼病理学的内容和发展方向,充分发挥眼病理的诊断优势,以期眼病理学在未来的眼科疾病诊疗中能够发挥更大的作用。

1 眼病理学的重要作用

1.1 重视眼病理学在临床和基础之间的桥梁作用

现代眼病理学融合了现代病理学、免疫学、遗传学、组织胚胎学、细胞生物学、分子生物学、眼科学等多学科的知识结构和内容,是基础医学和临床医学之间的重要桥梁^[1],眼病理医师吸收多学科的研究思路和研究技术以开展基础研究,同时巩固和发展眼科临床病理,并配合临床眼科医师对疾病进行深入研究具有重要意义。

1.2 重视眼病理学在临床诊断和治疗中的基础作用

高质量的组织病理学检查结果将为眼科疾病的精准诊断和治疗提供可靠依据。眼病理检查是避免眼病误诊、误治的根本保障^[2],现代眼病理学除了常规染色检查、免疫组织化学检测、特殊染色检查外,又融入了细胞生物学和分子生物学等元素,充分体现了形态病理学、免疫病理学和分子病理学的整体诊断水平,使我们对疾病的认识和理解达到了全新的高度,增加了诊断的准确性。规范的病理诊断是规范化治疗的基石,只有在诊断规范的基础上才能体现出个体化诊疗的优势,而眼病理学正是融合了疾病发展规律和个体差异的诊断方法,可进一步指导治疗方案的设计,最大限度地优化治疗方法^[3]。因此,眼科临床医师应高度重视眼科疾病的病理学检查,力求从根源上避免眼部疾病的误诊和误治,在眼病理学的指导下实现精准医疗,提高眼部病变的治愈率。

1.3 重视眼病理学在眼科疾病发病机制研究中的指导作用

随着医学的进步,关于眼病发病机制的研究日益深入,而发病机制的研究能直接指导疾病治疗的关键靶点。眼病理学在深入认识和了解眼科疾病的发病机制和发展规律的过程中具有无可替代的作用,形态病理、免疫病理以及分子病理共同在各类眼科疾病发病机制的研究中不可或缺,可为眼科临床工作提供重要的客观依据,并精确、精细地指导临床诊疗工作。

1.4 重视眼病理学对眼科学发展的推动作用

细胞生物学和分子生物学的发展极大地推动了眼病理学的发展。眼病理学诊断已由单一的组织细胞学方法逐步发展到基因和蛋白水平研究,成为融合多种先进技术的综合诊断工具,微创手术的活体检查及靶向治疗也促进了分子病理学的广泛应用,并衍生出药物病理学和靶向病理学,在提高诊断水平的同时进一步加深了人们对眼部疾病的认识,推动了眼科学的进步。

2 重视病理组织形态学观察在眼部疾病诊疗中的作用

由于眼部解剖结构的特殊性,除了可直接对病变组织的大体形态进行活体观察外,也便于我们对眼部病变组织进行取材行印迹细胞学检查、穿刺细胞学检查及组织活检等病理形态学检查,是深入剖析和认识眼部疾病,指导临床诊断及治疗的有效方法。

2.1 眼部组织的大体形态观察是最简单且行之有效的检查方法

肉眼或辅以裂隙灯显微镜及检眼镜可直接观察到眼睑、结膜、角膜、虹膜、视网膜及脉络膜病变的大体形

态,检查过程中必须重视对眼部病变组织大小、形态、色泽的观察及其与周围组织关系等病变特点的判断,多数情况下根据病变的形态特点即可对疾病做出初步诊断,从而准确地选择最有针对性的进一步检查方法,快速明确诊断,以免误诊或者多做许多无意义的辅助检查,增加患者的经济负担。

2.2 细胞学检查是眼表疾病及眼部肿瘤鉴别诊断的重要方法

结膜印迹细胞学检查较传统的刮片检查简单快捷,可重复性好,准确性高,是应用广泛的眼表细胞形态学检查方法^[4]。结膜上皮、角膜上皮、杯状细胞等眼表细胞在形态、细胞间连接以及炎性标志物的表达等方面易受到疾病的影响而发生相应改变,这些改变正是眼表疾病发生和发展的病理基础,结膜印迹细胞学检查能观察眼表细胞的形态变化,在干眼、变应性结膜炎、维生素 A 缺乏症等眼表疾病的诊断及鉴别诊断中具有重要作用。

穿刺细胞病理形态学检查是术前诊断眼部肿瘤的重要方法,具有操作简便、损伤轻微、诊断快速的特点。Wiktorin 等^[5]报道穿刺活检在眼睑及眼眶肿瘤诊断中的准确率与术后石蜡切片病理检查的确诊率相当,另外对于那些根据临床表现以及辅助检查结果诊断仍有困难的眼部肿瘤,穿刺细胞学检查能够提供重要信息^[6]。脉络膜无色素性黑色素瘤与脉络膜转移癌、眼内原发性淋巴瘤等有时甚难鉴别,术前诊断困难,穿刺细胞学检查常可明确诊断^[7]。对于以眼部症状首发的脉络膜转移癌,穿刺细胞学检查除了有助于其与眼部原发肿瘤进行鉴别诊断外,辅以免疫组织化学检查还可明确肿瘤的组织来源,对于寻找眼外原发病灶具有重要意义。但目前在中国穿刺活检往往被忽略,应引起重视。

2.3 组织切片病理检查是诊断肿瘤最为常用且最为准确的方法

随着自然科学的迅速发展,分子病理学、免疫病理学、遗传病理学等方法广泛应用到组织切片病理检查中,使得组织切片病理诊断的准确率大大提高,在判断肿瘤性质、来源、恶性程度及指导治疗方面具有重要意义。目前,中国眼部手术切除组织标本的病理送检率较低,对手术标本病理检查的认识不够,易造成疾病的误诊或漏诊。这种情况常见于睑板腺癌误诊为霰粒肿、鳞状上皮癌误诊为翼状胬肉等,多因手术切除标本未送病理检查所致,以至于延误疾病的治疗,引起肿瘤扩散和转移,需引起重视。

3 重视液态活检在眼部肿瘤和炎性疾病诊断中的作用

液态活检在眼部病变的诊断、疗效监测、预后判断等方面具有重要的应用价值。在遇到可疑眼内肿瘤、眼内感染或不明原因的葡萄膜炎时,房水、玻璃体取材活检能够提供疾病病因的相关线索,对疾病的诊断和治疗提供可靠的病理学依据^[7]。

3.1 液态活检在眼内肿瘤诊断中的应用

大部分眼内肿瘤可以通过无创的临床检查明确诊断,但是部分患者需要组织病理学检查才能明确诊断并指导治疗^[8-9]。临床表现不典型的疑似肿瘤或性质不明的肿瘤患者经玻璃体液活检后行细胞病理学检查,并结合细胞蜡块及免疫细胞化学染色可确定诊断。目前玻璃体液活检技术对眼内淋巴瘤、黑色素瘤、髓上皮瘤等肿瘤具有较高的诊断价值,尤其是原发性眼内淋巴瘤,通过玻璃体细胞学检测发现恶性淋巴细胞是该病诊断的金标准^[10]。细胞病理学中背景细胞掩盖和肿瘤细胞本身的破坏有时会对染色和诊断带来困难,联合 PCR、流式细胞学和眼内细胞因子的检测能够增加肿瘤诊断的准确性。

3.2 液态活检在感染性眼内炎诊断中的应用

眼内液的病原微生物检查是确诊感染性眼内炎最可靠的方法,在用药前取房水或玻璃体标本进行涂片及病原菌培养明确病因并指导治疗。涂片检查是感染性眼内炎的快速诊断方法,对临床怀疑感染性眼内炎者,眼内液取材后立即行涂片检查,显微镜下寻找菌丝或孢子,观察细菌形态,用涂片染色法可区分革兰阳性菌和阴性菌,缩小鉴定范围,根据初步检查结果选择抗生素。对房水、玻璃体标本同时进行细菌及真菌培养和药物敏感性试验还可确定具体病原菌及敏感抗生素,修正抗生素治疗方案。但细菌和真菌培养阳性率低,特别是对于已经使用过抗生素治疗的患者,应在病原菌培养的同时联合应用 PCR 扩增病原菌基因组 DNA,提高微生物的检出率,提高检测的灵敏度和特异性。

3.3 液态活检在葡萄膜炎诊断中的应用

对于病因不明或难治性葡萄膜炎,眼内组织的活检和实验室检查成为临床确诊不可或缺的手段,但应首先行玻璃体细胞病理学检查和免疫细胞化学染色,排除眼内恶性肿瘤。对怀疑病毒、弓形体、结核等感染引起的葡萄膜炎者可对房水或玻璃体液行 PCR 测定,以确定病原体 DNA,或 ELISA 法测定特定抗体与血清抗体的比值,根据检测结果确定病原体^[11]。PCR 能够同时筛查多种病原体,鉴别单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、巨细胞病毒和弓形体感染,特别对于免疫抑制的患

者,首选 PCR 检测病毒 DNA 有助于明确诊断^[12]。对于拟诊断非典型性脉络膜视网膜炎、特发性中间葡萄膜炎或者手术后的慢性眼内炎症患者,进行玻璃体活检以排除眼内肿瘤和病原体感染能够为临床提供鉴别诊断依据。

4 重视眼病理与眼科临床辅助检查的结合应用

眼科病理学检查对眼科临床医师了解患者病情、选择治疗方案以及评估疾病的预后起关键作用,眼科临床辅助检查也可对眼科疾病的诊断提供客观依据,重视眼病理与眼科临床辅助检查的结合应用,分析病理结果与各种辅助检查之间的相关性,优化眼科疾病的诊断流程可提高早期确诊率。

4.1 眼病理检查与 B 型超声检查相结合在脉络膜肿瘤诊治中的应用

组织病理检查结果是肿瘤诊断的主要依据,但部分肿瘤位置特殊,局部切除存在较大风险,寻找无创、准确的检查方法并提供有用的信息对肿瘤的诊断极为重要。脉络膜黑色素瘤的临床症状与肿瘤的位置和体积密切相关,B 型超声检查无创且方便,可显示病变的典型表现,早期肿瘤受到巩膜和玻璃膜两面的限制时,超声检查显示扁平或椭圆状异常回声;当肿瘤突破玻璃膜进入视网膜下形成领口带状或半圆形增长时,超声可显示出特异性的蘑菇状或圆屋顶状回声;较大的肿瘤前部回声较强,后回声逐渐减弱,出现典型“挖空”现象^[13]。B 型超声检查与组织穿刺活检和玻璃体活检相结合可大大提高脉络膜黑色素瘤的早期确诊率,根据患者的临床表现和肿瘤位置、大小,确定治疗方式和手术范围,最终结合苏木精-伊红染色以及特殊免疫组织化学染色结果精确诊断和治疗^[14]。

4.2 穿刺活检与超声生物显微镜检查相结合在睫状体肿瘤诊疗中的应用

睫状体肿瘤发生于睫状体部位,由于发生部位隐蔽,肿瘤较小时很难发现。超声生物显微镜 (ultrabiological microscope, UBM) 检查可以清晰地显示房角、睫状体,尤其是后房结构,可提供睫状体实性肿瘤的形态、大小、边界、内部回声等特征以及是否侵犯周边组织等详细的影像信息。UBM 还可以与穿刺活检相结合,在 UBM 指导下进行穿刺活检,大大提高了活检成功率及确诊率,提高睫状体肿瘤,尤其是早期睫状体黑色素瘤的确诊率并指导治疗方案,提高患者生存率^[15]。

4.3 玻璃体液态活检与眼 B 型超声检查相结合在眼内感染性疾病诊疗中的应用

玻璃体液态活检与眼 B 型超声相结合是早期确诊感染性眼内炎的重要方法,结合细菌培养可以明确致病菌,提高治愈率。B 型超声检查发现异常并随时监测,结合玻璃体细胞涂片发现大量炎症细胞浸润,以及分子病理检测致病菌 DNA,可以早期确诊眼内炎,进行有针对性的治疗,并与细菌培养互相验证,指导抗生素的选择。尤其是在没有得到确切病原微生物培养结果前,玻璃体细胞病理学检查结果与 B 型超声检查结果结合是判断感染、指导早期治疗的有效手段。充分利用各种辅助检查的作用,与临床所见及病理诊断进行对照,从而立体、客观、全面地认识眼部病变,有效提高疾病早期诊断的准确性,最终达到科学指导临床治疗的目的。

5 重视眼病理在判断眼部转移瘤原发部位中的指导作用

眼部的恶性肿瘤既可以原发于眼部组织,又可以由全身其他部位的恶性肿瘤转移而来。眼部转移瘤的发病率较低,以眼部为首发症状者较少见,但一旦发生并经眼病理学检查明确肿瘤的来源和性质对肿瘤原发部位的判断和诊断意义重大。由于脉络膜血管丰富,血流缓慢,癌细胞经血液途径转移时易于脉络膜形成转移灶,脉络膜转移瘤占眼部转移瘤的绝大多数。眼部转移瘤患者中约 1/3 在就诊于眼科时无原发癌病史,故行组织病理检查时若发现肿瘤细胞形态特征与眼部肿瘤特点不符,应高度怀疑眼部转移瘤。成人眼转移性恶性肿瘤以肺癌、乳腺癌多见^[16]。由于肺腺癌发病率最高,早期缺乏原发灶症状,如果眼科首诊患者为无吸烟史的女性且病理诊断为非眼部来源的腺癌,应高度怀疑肺癌存在。乳腺癌易发生多器官转移^[17],因此,对有乳腺癌病史且因眼部肿瘤就诊的患者,应重视对其他部位转移灶的筛查。

眼病理学在眼科疾病的精准诊疗中发挥关键作用,眼科临床医师应重视眼部病理检查在疾病诊疗中的应用,合理选择检查方法,规范病理标本的取材操作,加强眼部病理检查与辅助检查的结合,提高诊断的准确性,为疾病的精准治疗提供客观依据。

参考文献

- [1] 何伟. 我国眼病理学研究的热点和整体发展方向[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(10): 723-724. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2014. 10. 002.
- [2] 李永平. 重视病理检查工作 提高眼部疾病的诊疗水平[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(8): 673-676. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 08. 001.
- [3] Li YP. Pay attention to the pathological examination and improve the level of diagnosis of eye diseases[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(8): 673-676. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 08. 001.
- [4] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2016. 10. 002.
- [5] Li YP, Li B. Development of ophthalmic pathology and precision medicine[J]. Chin J Ophthalmol, 2016, 52(10): 724-727. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2016. 10. 002.
- [6] 李建平, 黄发明. 结膜印记细胞学检查[J]. 中国实用眼科杂志, 2000, 18(7): 393-395.
- [7] Wiktorin ACH, Dafgård Kopp EME, Tani E, et al. Fine-needle aspiration biopsy in orbital lesions: a retrospective study of 225 cases [J/OL]. Am J Ophthalmol, 2016, 166: 37-42 [2017-07-03]. https://linkinghub. elsevier. com/retrieve/pii/S0002-9394(16)30123-4. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2016. 03. 021.
- [8] 高莉, 林万和, 龚志锦, 等. 眼睑皮脂腺瘤的穿刺细胞学诊断及鉴别诊断[J]. 中华病理学杂志, 2004, 33(1): 36-39.
- [9] Gao L, Lin WH, Gong ZJ, et al. Fine needle aspiration cytology of eyelid sebaceous gland carcinoma and its differential diagnosis [J]. Chin J Pathol, 2004, 33(1): 36-39.
- [10] Sellam A, Desjardins L, Barnhill R, et al. Fine needle aspiration biopsy in uveal melanoma: technique, complications, and outcomes [J]. Am J Ophthalmol, 2016, 162: 28-34. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2015. 11. 005.
- [11] Skeie JM, Brown EN, Martinez HD, et al. Proteomic analysis of vitreous biopsy techniques [J]. Retina, 2012, 32(10): 2141-2149. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3182562017.
- [12] 魏文斌, 屠颖, 李彬, 等. 眼内活组织检查技术诊断脉络膜肿瘤的临床价值[J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(6): 487-491. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2011. 06. 003.
- [13] Wei WB, Tu Y, Li B, et al. Application of transvitreal choroidal biopsies in diagnosis of choroidal tumors [J]. Chin J Ophthalmol, 2011, 47(6): 487-491. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2011. 06. 003.
- [14] 李孟达, 叶俊杰. 原发性眼内淋巴瘤的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(10): 795-800. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2015. 10. 021.
- [15] Li MD, Ye JJ. Research progress in primary intraocular lymphoma [J]. Chin J Ophthalmol, 2015, 51(10): 795-800. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2015. 10. 021.
- [16] 王文吉. 常见眼内病毒感染性病变[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2016, 16(1): 3-6. DOI: 10. 14166/j. issn. 1671-2420. 2016. 01. 002.
- [17] Wang WJ. Common intraocular virus infection [J]. Chin J Ophthalmol Otorhinolaryngol, 2016, 16(1): 3-6. DOI: 10. 14166/j. issn. 1671-2420. 2016. 01. 002.
- [18] 张潇, 董方田. 诊断性玻璃体切割术在不明原因葡萄膜炎中的作用[J]. 眼科新进展, 2009, 29(10): 796-800.
- [19] Zhang X, Dong FT. Diagnostic vitrectomy for uveitis with unknown etiology [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2009, 29(10): 796-800.
- [20] 席梅, 侯世科. 三维超声在眼部疾病诊断应用中的进展[J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2010, 7(7): 1228-1232. DOI: 10. 3969/cma. j. issn. 1672-6448. 2010. 07. 027.
- [21] 王庆平, 徐格致, 陈倩. 脉络膜黑色素瘤的 B 型超声和病理检查分析[J]. 眼科研究, 2005, 23(2): 207-209.
- [22] Wang QP, Xu GZ, Chen Q. B-ultrasonography and pathologic analysis of choroidal melanoma [J]. Chin Ophthalmic Res, 2005, 23(2): 207-209.
- [23] 陈倩, 孙兴怀, 王嘉健, 等. 睫状体肿瘤的超声生物显微镜影像分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2006, 6(5): 303-305.
- [24] Chen Q, Sun XH, Wang JJ, et al. Ultrasound biomicroscopic imaging of ciliary body tumors [J]. Chin J Ophthalmol Otorhinolaryngology, 2006, 6(5): 303-305.
- [25] 张惠蓉, 马志中, 冯云, 等. 脉络膜转移癌临床特征的分析[J]. 中华眼科杂志, 2009, 45(4): 301-308.
- [26] Zhang HR, Ma ZZ, Feng Y, et al. Clinical characteristics of choroidal metastasis [J]. Chin J Ophthalmol, 2009, 45(4): 301-308.
- [27] 邢雷, 孔令泉, 厉红元, 等. 乳腺癌眼部转移的临床研究现状[J]. 中华乳腺癌杂志: 电子版, 2011, 5(6): 729-735.

(收稿日期: 2017-08-07)

(本文编辑: 尹卫靖)