

· 专家述评 ·

从眼科病理学角度深入认识眼内肿瘤

李彬 项晓琳

【摘要】 眼科病理学是组织病理学的重要分支,对于深入认识和揭示眼部疾病发挥着重要作用。眼科临床上常见的、严重影响人生存质量的原发性眼内恶性肿瘤是视网膜母细胞瘤(RB)和葡萄膜黑色素瘤(UM),其中RB是婴幼儿常见的原发性眼内恶性肿瘤,而UM是成年人常见的原发性眼内恶性肿瘤。研究表明,RB患者中,大约2/3是由散发的体细胞*Rb1*基因突变引起的,另外约1/3的RB是由生殖细胞*Rb1*基因突变引起的,而RB的生物学研究提示,后者发生年龄早,通常为双眼发病,有遗传性。RB高危病理因素主要包括筛板后视神经受侵和/或大范围脉络膜受累,治疗过程中也是术后辅助化学疗法的重要指征。UM缺乏有效的全身治疗措施,最终约有一半患者死于肿瘤的远处转移,多数为肝脏转移。UM预后不良与肿瘤大小、睫状体受累、上皮样细胞型、眼外扩散等有关,单体型染色体3和2类基因表达谱是目前最准确和客观的UM预后指标。

【关键词】 眼肿瘤;人;视网膜母细胞瘤/病理;葡萄膜肿瘤/病理;预后;危险因素

Understanding intraocular neoplasms from the perspective of ocular pathology Li Bin, Xu Xiaolin. Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China
Corresponding author: Li Bin, Email: libin43_99@163.com

【Abstract】 Ocular pathology is an important branch of histopathology, which plays a key role in understanding and revealing ocular diseases. In ophthalmology, retinoblastoma (RB) and uveal melanoma (UM) are common primary malignant intraocular neoplasms, which seriously endanger patients' lives. About two thirds of RB patients are caused by sporadic somatic mutations in the *Rb1* gene, and the other one third of RB patients are caused by germline mutations in the *Rb1* gene, which occur in the early age, are usually bilateral and transmissible to offsprings. High-risk histopathologic factors of RB mainly include the retrolaminar optic nerve invasion and/or massive choroidal invasion, and these are main indications for postoperative adjuvant chemotherapy. At present, due to lack of effective systemic therapy, about half of UM patients succumb to distant metastasis, most of which are hepatic metastases. Poor prognostic indicators of intraocular neoplasms include large tumor, ciliary body involvement, epithelioid cell type, extraocular diffusion, etc. Monosomy 3 and class 2 gene expression profile are currently accurate and objective prognostic indicators.

【Key words】 Eye neoplasms; Humans; Retinoblastoma/pathology; Uveal neoplasms/pathology; Prognosis; Risk factor

眼科病理学是组织病理学的重要分支,对于深入认识和揭示眼部疾病扮演着关键角色。眼科病理学是在眼科领域中研究眼部疾病和肿瘤病变组织发生、病变本质、发展规律及发病过程中眼部组织学形态、组织代谢和功能变化以及病变转归过程变化的重要学科,对深入了解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,可为临床诊断和治疗提供重要的客观依据,实现病理科学指导临床工作的目标^[1-3]。眼球是相对较小且较为独立的人体器官,其组织结构精细、复杂,以眼内肿瘤为例,眼球被致密眼球壁包裹,属于相对较为独立的器官,眼内肿瘤位置及生长方式也较为特殊。除各种原因导致的眼球萎缩之外,临床中眼球摘除最主要的原因是眼内恶性肿瘤。近年随着生命科学领域中新技术、新方法不断涌现,基于眼科病理学的诊断,对于眼内肿瘤的认识也不断深入。

发病率高的眼内原发性恶性肿瘤是视网膜母细胞

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.002

基金项目:国家自然科学基金项目(81172393)

作者单位:100730 北京,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

通信作者:李彬,Email:libin43_99@163.com

瘤 (retinoblastoma, RB) 和葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UM), RB 是婴幼儿常见的原发性眼内恶性肿瘤, UM 是成人常见的原发性眼内恶性肿瘤, 全世界每年的新发病例分别为 7 202 ~ 8 102 例和 6 679 ~ 7 095 例^[4]。眼内肿瘤发病率受年龄和种族的影响, 从世界范围来看, RB 是最常见的眼内恶性肿瘤, 但 UM 更多地发生于浅肤色人群, 在欧洲和美国 UM 发病率是 RB 发病率的 6 倍。研究报道黑人 UM 发病率为每百万人中 0.31 人, 亚洲人为 0.38, 西班牙人为 1.67, 非西班牙白种人为 6.02^[5]。实际上, RB 和 UM 的发病率相对较低, 但因其严重威胁患者生命, 受到眼科临床医师及眼科病理医师的高度关注, 组织病理学诊断对于确定其病变性质、判断肿瘤侵犯的部位和范围、决定是否具有临床组织病理学高危因素以及评估患者的预后等方面具有重要的临床应用意义, 也是临床医师确诊的金标准和制定后续治疗方案的重要依据。

1 RB

RB 平均发病年龄是 18 个月, 生殖细胞 *Rb1* 基因突变所致的 RB 发病年龄更早, 为 12 个月, 而体细胞 *Rb1* 基因突变的 RB 发病年龄为 24 个月, 大龄 RB 患儿较为少见, 也有成年 RB 患者, 但罕见。*Rb1* 基因位于 13q1.4, 是典型的抑癌基因^[6-7]。*Rb1* 基因产物在细胞增生和分化过程中调节细胞周期, 其功能受磷酸化和去磷酸化机制调控, 当 *Rb1* 基因的 2 个碱基均失活时, 就会发生 RB。大约 2/3 的 RB 是由体细胞 *Rb1* 基因突变引起的, 即 1 个视网膜细胞的 *Rb1* 基因的 2 个碱基均失活; 另外约 1/3 的 RB 是由生殖细胞 *Rb1* 基因突变引起的, 肿瘤通常会累及双眼, 且以常染色体显性遗传的方式遗传给后代。生殖细胞 *Rb1* 基因突变的携带者容易罹患各种继发性肿瘤, 在患者接受外放射照射的区域容易发生骨肉瘤或者其他软组织肉瘤, 因此近些年外放射疗法几乎被摒弃^[8]。

RB 起源于神经视网膜组织。内生型 RB 起源于内层视网膜, 侵犯玻璃体腔, 甚至可播散至前房, 而外生型 RB 起源于外层视网膜, 引起典型的高度隆起的视网膜脱离, 甚至可达晶状体后, 而较大的肿瘤通常为混合型 RB。RB 还有一种少见的生长方式, 即弥漫浸润型生长, 约占 1.5%, 发生在大龄儿童 (平均 6 岁)^[9]。视网膜由于肿瘤弥漫浸润而增厚, 但并未形成明显的视网膜肿胀隆起, 并且通常不发生钙化。肿瘤细胞常累及睫状体, 可播散至前房, 形成假性前房积液。无菌性眼眶蜂窝组织炎也是另一种罕见的 RB 导致的假性炎症表现, 通常出现在眼内肿瘤巨大并伴有

继发新生血管性青光眼患者, 肿瘤组织缺血和缺氧导致肿瘤及周围组织结构发生梗死^[10]。视网膜组织也属于脑细胞集落, 所以肉眼观察 RB 肿瘤组织, 外观类似于脑样组织, 白色肿瘤通常有散在的浅色斑点, 这些斑点实际上是肿瘤坏死灶内的退行性钙化灶。光学显微镜下观察可见, RB 是由有丝分裂活跃、低分化的神经母细胞组成的, 富有不规则的嗜碱性胞核且胞质很少, 细胞凋亡非常普遍^[11]。在低倍镜下, 苏木精-伊红染色后可见活性好的肿瘤细胞嗜碱性强, 呈蓝紫色染色, 坏死肿瘤细胞由于丢失嗜碱性的细胞核 DNA 而呈现嗜酸性的粉红色, 同时在坏死区中还常有紫色钙化灶, 因此, 在常规苏木精-伊红染色切片上 RB 呈蓝色、粉红色和紫色相间分布。临床上通过影像学检查可观察到钙化灶, 对 RB 的诊断有一定意义。

未经治疗的 RB 会危及生命。随着肿瘤侵犯视神经或脉络膜组织, 患者死于肿瘤直接浸润中枢神经系统或远处转移的风险明显增加。肿瘤侵犯虹膜基质和/或房水流出通道等眼前节组织也会影响临床预后。RB 重要的组织病理学危险因素是筛板后视神经受侵和/或脉络膜大范围受累。筛板后视神经受累意味着肿瘤侵犯至眼球外。脉络膜大范围受侵的定义是脉络膜受侵范围大于 3 mm^[12-14]。发达国家 RB 患儿的死亡率低于 5%^[6], 除了早发现、早诊断、早干预和早治疗之外, 对摘除的眼球进行规范的组织病理学检查、准确评估组织病理学高危因素可为临床确定后续治疗方案提供重要的客观依据。如果摘除的 RB 眼球病理学检查显示具有组织病理学高危因素, 则估计该患儿具有较高的肿瘤扩散和转移风险, 需要在眼球摘除术后进行全身辅助性化学治疗, 以降低肿瘤扩散和转移的风险^[13-14]。

对 RB 进行充分的组织病理学评估, 首先需要制作高质量的组织病理学切片, 取材时不仅要通过包括有肿瘤组织最大径的肿瘤主体, 而且要通过瞳孔-视神经轴, 使得切片上能够包括有筛板和视神经的中央部位。此外, 还应切取视神经手术切除断端, 以便准确观察和评估视神经切除断端是否受累, 组织病理学诊断报告也应包括相关组织病理学高危因素的有关内容。以上几点对于能否正确评估 RB 组织病理学高危因素具有重要意义^[13-14]。

2 UM

起源于葡萄膜黑色素细胞的肿瘤包括良性色素痣和恶性黑色素瘤, 分别起源于虹膜、睫状体和脉络膜, 但其中脉络膜肿瘤 ≥ 90%^[15]。肿瘤实质上也是一种

遗传病,表现为基因组的不稳定和遗传异常以及突变的进行性累积。研究报道约 83% 的白种人 UM 患者有 *GNAQ* 或 *GNAI1* 基因突变^[16],38% 的中国人 UM 患者有 *GNAQ* 或 *GNAI1* 基因突变^[17],在良性早期病变中也可以发现这类突变,如先天性眼黑病变,故认为 *GNAQ* 或 *GNAI1* 基因突变是 UM 发病机制中的早期起始事件,色素痣和黑色素瘤组成了一组疾病谱。随着突变的累积以及染色体的丢失或获得,肿瘤细胞进行性去分化,其转移能力逐渐形成并增强。UM 在恶性转化的过程中基因表达也发生改变,基因表达谱(gene expression profile, GEP)分析可以辨别出两类在转移潜能方面显著不同的肿瘤^[18],第一类细胞类似于黑色素细胞,其转移风险 $\leq 5\%$,第二类细胞的转移风险 $\geq 90\%$,更像神经上皮干细胞^[19]。此外,第二类细胞具有典型的染色体异常,如单体型染色体 3 或者染色体 8 长臂的扩增,这些都是评价患者临床预后的重要指标^[20]。*BAP1* 基因位于 3 号染色体,84% 的第二类细胞具有 *BAP1* 基因的失活性突变^[21]。据报道,一组由 13 个基因组成的芯片是目前准确预测和评估死亡和转移的标志物,对此目前仍然存在争议^[22]。

从目前的检测手段来看,与染色体分析和 GEP 分析相比临床检查和常规组织病理学检查尚不具有明显的优势,但是,临床检查和常规组织病理学检查也可以揭示一些重要的预后因素。临床检查可以确定肿瘤的体积(肿瘤最大基底径和高度)、是否有睫状体受累、肿瘤是否侵犯巩膜导管并发生球外扩散等,而这些都是最重要的预后因素。肿瘤体积和睫状体受累可用来区分肿瘤的预后。肿瘤体积是肿瘤转移的重要预测指标,研究显示,肿瘤最大基底径 ≤ 10 mm 者的 15 年死亡率为 35%,肿瘤 > 15 mm 者的 15 年死亡率则为 65%^[23]。常规组织病理学检查可评估另一个重要的预后因素,即肿瘤细胞的类型。1931 年 Callender 最早提出细胞类型与患者临床预后有关,1983 年 McLean 等^[24]将其改进为 Callender 分类,包括梭形细胞痣、梭形细胞型黑色素瘤、混合细胞型黑色素瘤以及上皮样细胞型黑色素瘤,其死亡率依次升高。随着突变的积累以及进行性的去分化,肿瘤细胞的形态也在不断变化。细胞核的形态在组织病理学评估中尤为重要,起初为纤细的雪茄状,染色质分化良好,随着去分化,梭形细胞核逐渐变得丰满呈椭圆形,变为上皮样细胞的圆形核,同时核染色质变粗,最后在上皮样细胞的核膜内侧聚集。梭形细胞 A 型肿瘤细胞的细胞核缺乏核仁,但具有典型、纵行的反映核膜折叠的核褶。核仁是梭形细胞 B 型肿瘤细胞的特征,且随着细胞的去分化

进行性增大,具有大的红紫色核仁是上皮样细胞的特征。黑色素瘤细胞的细胞质的特点也有所不同,梭形细胞具有清晰的细胞质界限并且形成典型的合胞体,单个细胞呈纺锤状或梭形,并有较长的逐渐变细的进程,而上皮样细胞为圆形或多角形,黏附性差,具有清晰的细胞质边缘。UM 细胞一直分为梭形细胞型和上皮样细胞型,此种分类方法较为主观,病理医师的经验无疑是重要的。McLean 等^[24]和 Gamel 等^[25]证实,有经验的眼科病理医师在对 UM 进行肿瘤细胞分类时也会有所不同,而且有些肿瘤是难以分类的,有些肿瘤的细胞核形态介于梭形细胞 B 型细胞和上皮样细胞之间。同样,区分色素痣细胞和恶性度低的梭形细胞型黑色素瘤的细胞也不容易。睫状体肿瘤较脉络膜肿瘤预后更差^[25],与诊断的延误、肿瘤体积大或其内源性的生物学特征(如恶性度高、微血管丰富或染色体异常)等因素有关。由于睫状体肿瘤位于虹膜后,位置隐匿,不常引起视网膜脱离,因此睫状体黑色素瘤常会被误诊。在常规组织病理学检查中还有其他影响预后的因素,包括肿瘤位置、有丝分裂活性、是否有巩膜外侵犯、淋巴细胞和噬黑素细胞浸润及血管生成拟态等。

分子生物学技术在评估 UM 的临床预后方面具有一定的准确性,如染色体异常和 GEP,50% 的具有单倍体型染色体 3 的患者会在 3 年内死亡^[26],具有二倍体型染色体 3 的患者如果伴有 8q 扩增则预后会很差^[27]。GEP 则揭示了两类转移风险极为不同的 UM。UM 主要的转移部位是肝脏,约占 90%^[28]。基于肿瘤倍增时间的研究提示,注定发生转移的 UM 在患者出现症状之前就已经存在临床不易发现的远处微小转移。因此眼科治疗对大多数患者仅是局部控制,对于全身肿瘤的结局没有作用。目前,对于转移的 UM 尚无有效疗法,80% 的患者在 1 年内死于肿瘤转移^[28-30]。

建议在对 UM 眼球标本取材时,要切取包括有肿瘤组织最大基底径并具有完整眼球壁组织结构的环状组织标本。病理诊断报告应包括肿瘤侵犯部位及累及范围(是否侵犯睫状体)、是否侵犯巩膜导管、巩膜壁受累情况、肿瘤细胞类型等与转移有关的危险因素等内容。以上几点对于正确评估 UM 是否具有转移风险具有重要意义。

眼科病理学在指导临床诊断和治疗方面的核心价值体现在对于摘除的 RB 眼球通过组织病理学检查评估其高危组织病理学因素,指导患儿后续治疗。具有高危组织病理学因素的 RB 患儿,在术后需要行全身化学治疗,以防止肿瘤发生远处转移,而不具有高危组织病理学因素的 RB 患儿术后预后会较好。对于 UM,

在肿瘤组织中检测单倍体型染色体 3 和通过 GEP 对肿瘤分型已经成为国际上较为公认的评价预后的方法,对于具有高转移风险的患者需进行密切的全身检查,以期早期发现微小的转移灶,争取局部切除的机会,甚至可以加入新药的临床试验。对于具有低转移风险的患者则无需频繁体检,从而提高患者的生活质量。我们始终相信,坚持临床与病理紧密结合的工作策略可使临床医疗向循证医学的方向持续发展。

近年随着分子生物学技术的快速发展,眼科病理学从分子病理学角度深入认识和分析 RB 和 UM 两大原发性眼内恶性肿瘤,使我们对疾病的认识和理解达到了新的境界。评价眼内肿瘤组织病理学高危因素是病理诊断报告中的核心内容,可为眼科临床医师确定治疗方案提供重要依据。重视从眼科组织病理学角度深入剖析和认识眼内肿瘤,以此作为确定肿瘤性质、评价高危因素及评估患者临床预后的金标准,并用于指导临床治疗,具有重要的临床意义。眼科临床医师应准确解读病理诊断报告,并与眼科病理医师保持沟通,为患者制定合理的后续治疗方案,从而提高临床诊疗效果。

参考文献

- [1] 李彬. 学习眼组织病理学知识的重要性[J]. 眼科, 2005, 14(6): 361-362. doi:10.3969/j.issn.1004-4469.2005.06.004.
- [2] 孙宪丽. 眼部肿瘤临床与组织病理诊断[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2006: 17.
- [3] 倪遵. 眼的病理解剖基础与临床[M]. 上海:上海科学普及出版社, 2002: 1-3.
- [4] Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death [J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(9): 1129-1131. doi:10.1136/bjo.2008.150292.
- [5] Hu DN, Yu GP, McCormick SA, et al. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups [J]. Am J Ophthalmol, 2005, 140(4): 612-617.
- [6] Albert DM, Dryja TP. Recent studies of the retinoblastoma gene. What it means to the ophthalmologist [J]. Arch Ophthalmol, 1988, 106(2): 181-182.
- [7] 陈长征, 郁想想. 重视开展视网膜母细胞瘤的基因诊断工作[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 31(7): 617-620. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.07.001.
- [8] Meadows AT, Leahey AM. More about second cancers after retinoblastoma [J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(24): 1743-1745. doi:10.1093/jnci/djn409.
- [9] Shields JA, Shields CL, Eagle RC, et al. Spontaneous pseudohypopyon secondary to diffuse infiltrating retinoblastoma [J]. Arch Ophthalmol, 1988, 106(9): 1301-1302.
- [10] 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. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.10.004.
- [11] 毛健, 孙宪丽, 田玉旺, 等. 视网膜母细胞瘤细胞凋亡分子病理学及自发退化机制研究[J]. 中华眼科杂志, 1996, 32(6): 405-409.
- [12] Eagle RC Jr. High-risk features and tumor differentiation in retinoblastoma: a retrospective histopathologic study [J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(8): 1203-1209. doi:10.1043/1543-2165-133.8.1203.
- [13] 李彬, 项晓琳. 评估视网膜母细胞瘤临床组织病理学高危因素的重要性及需关注的问题[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(10): 725-728. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.10.003.
- [14] Sastre X, Chantada GL, Doz F, et al. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma [J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(8): 1199-1202. doi:10.1043/1543-2165-133.8.1199.
- [15] Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes [J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(8): 989-998. doi:10.1001/archophthol.2009.208.
- [16] Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma [J]. N Engl J Med, 2010, 363(23): 2191-2199. doi:10.1056/NEJMoa1000584.
- [17] Xu X, Wei W, Li B, et al. Oncogenic GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma in Chinese [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(10): e109699 [2015-02-10]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109699. doi:10.1371/journal.pone.0109699.
- [18] Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, et al. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death [J]. Cancer Res, 2004, 64(20): 7205-7209. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-1750.
- [19] Chang SH, Worley LA, Onken MD, et al. Prognostic biomarkers in uveal melanoma: evidence for a stem cell-like phenotype associated with metastasis [J]. Melanoma Res, 2008, 18(3): 191-200. doi:10.1097/CMR.0b013e32830005270.
- [20] Prescher G, Bornfeld N, Hirsche H, et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma [J]. Lancet, 1996, 347(9010): 1222-1225.
- [21] Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas [J]. Science, 2010, 330(6009): 1410-1413. doi:10.1126/science.1194472.
- [22] Onken MD, Worley LA, Char DH, et al. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma [J]. Ophthalmology, 2012, 119(8): 1596-1603. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.017.
- [23] McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis [J]. Hum Pathol, 1982, 13(2): 123-132.
- [24] McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, et al. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the armed forces institute of pathology [J]. Am J Ophthalmol, 1983, 96(4): 502-509.
- [25] Gamel JW, McLean IW. Quantitative analysis of the Callender classification of uveal melanoma cells [J]. Arch Ophthalmol, 1977, 95(4): 686-691. doi:10.1001/archophth.1977.04450040152024.
- [26] Schmittl A, Bechrakis NE, Martus P, et al. Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma [J]. Eur J Cancer, 2004, 40(16): 2389-2395.
- [27] Sisley K, Rennie IG, Parsons MA, et al. Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis [J]. Genes Chromosomes Cancer, 1997, 19(1): 22-28. doi:10.1002/(SICI)1098-2264(199705)19:1<22::AID-GCC4>3.0.CO;2-2.
- [28] Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26 [J]. Arch Ophthalmol, 2005, 123(12): 1639-1643. doi:10.1001/archophth.123.12.1639.
- [29] Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma [J]. Am J Ophthalmol, 2009, 148(1): 119-127. doi:10.1016/j.ajo.2009.01.023. doi:10.1016/j.ajo.2009.01.023.
- [30] 李彬, 张旭. 重视对葡萄膜黑色素瘤侵袭转移机制的研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(3): 769-773. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.09.001.

(收稿日期:2015-09-03)

(本文编辑:尹卫靖)