

慢性泪囊炎的病理学研究进展

白亚亚¹, 贺 经², 杜青卫²

引用: 白亚亚, 贺经, 杜青卫. 慢性泪囊炎的病理学研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(12):2092-2095

作者单位:¹(716000)中国陕西省延安市,延安大学;²(716000)中国陕西省延安市,延安大学附属医院眼科

作者简介:白亚亚,毕业于陕西中医药大学,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:白内障。

通讯作者:贺经,毕业于延安大学,学士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障. 528780301@qq.com

收稿日期:2020-03-04 修回日期:2020-10-30

摘要

慢性泪囊炎是鼻泪管狭窄或阻塞继发的微生物感染,其病理改变对患者的诊断、治疗和预后都有着非常重要的意义。本文收集近几年国内外关于慢性泪囊炎的文献,总结归纳出泪道引流系统及周围组织病理改变特征,旨在增进临床医生对该病的了解,更好地进行诊断、治疗及预后判断,也为该疾病的进一步研究提供思路。

关键词:慢性泪囊炎;病理组织学;预后

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.12.16

Research progress on pathology of chronic dacryocystitis

Ya-Ya Bai¹, Jing He², Qing-Wei Du²

¹Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China;

²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jing He. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China. 528780301@qq.com

Received:2020-03-04 Accepted:2020-10-30

Abstract

• Chronic dacryocystitis (CD) is a disease caused by microorganism infection secondary to nasolacrimal duct stenosis or obstruction. Its pathological changes are of great significance to the diagnosis, treatment and prognosis of patients. This paper summarizes the characteristics of the pathological changes of the lacrimal drainage system and surrounding tissues by reading a large number of domestic and foreign literatures on chronic dacryocystitis in recent years, aiming at improving clinicians' understanding, doing better diagnosis, treatment and prognosis judgment, and

providing ideas for further research.

• KEYWORDS: chronic dacryocystitis; histopathology; prognosis

Citation: Bai YY, He J, Du QW. Research progress on pathology of chronic dacryocystitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(12):2092-2095

0 引言

慢性泪囊炎是最常见的泪囊病,是鼻泪管狭窄或阻塞继发的微生物感染,绝大多数由革兰氏阴性菌引起^[1]。慢性泪囊炎可诱发角膜炎、眼眶蜂窝织炎等严重的并发症,是白内障、青光眼等内眼手术的禁忌证^[2]。目前国内外首选的治疗方法是鼻腔泪囊吻合术(dacryocystorhinostomy, DCR),其中最新的创伤较小的是应用内窥镜技术^[3],但仍然有一定的失败率和复发率。本文深入研究慢性泪囊炎不同部位组织病理学改变,探讨慢性泪囊炎患者临床特征、治疗方法及预后的影响,对提高我国慢性泪囊炎患者的治愈率有着重要的意义。

1 泪囊和鼻泪管改变

1.1 炎症性改变 Koturovi 等^[4]通过大量的文献检索对原发性慢性泪囊炎患者鼻腔泪囊吻合术中的3865例泪囊壁活检标本进行了分析,发现泪囊最常见的组织病理学表现是伴有或不伴有纤维化的慢性非特异性炎症(94.15%);Yang 等^[5]研究表明泪囊最常见的病理改变是泪囊上皮坏死、炎症和纤维化。泪囊上皮细胞的缺失、固有层结缔组织的纤维化以及特殊血管的收缩和破坏等病理改变加剧泪液流出机制的功能障碍并诱发泪囊炎的恶性循环^[6]。慢性炎症评分(chronic inflammation score, CIS)^[6]是根据炎症细胞浸润、纤维化和毛细血管增生的严重程度(轻度=1分,中度=2分,重度=3分)进行评分。总分在3~9分之间,分为轻度慢性炎症(CIS≤3分)、中度慢性炎症(3分<CIS≤6分)和重度慢性炎症(CIS>6分)。目的是为了确定泪囊的炎症程度。(1)炎症细胞浸润程度[基于每高倍镜视野(HPF)炎症细胞数量]:轻度<50个;中度:50~200个;重度>200个;(2)纤维化程度[基于每HPF纤维组织数量]:轻度<25%;中度:25%~50%;重度>50%;(3)毛细血管增生程度[基于每HPF毛细血管数量]:轻度<5根;中度:5~10根;重度>10根。通过对所有慢性泪囊炎患者进行慢性炎症评分,发现52%~82%的慢性泪囊炎患者的慢性炎症评分为中度,12%~20%的患者为重度,6%~28%的患者为轻度^[6-7]。Chakrabarti 等^[6]认为CIS是影响慢性泪囊炎病程的重要参数之一,建议将CIS纳入鼻腔泪囊吻合术后的组织形态学评价。这一评分将有助于临床医生监测抗炎药物使用的剂量和时间,从而改变疾病的进程。一些研究者根据组织病理学检查将慢性泪囊炎

患者的泪囊标本分为轻度、中度或重度炎症,并有不同程度的纤维化^[4]。还有一些研究者根据慢性泪囊炎的临床病程、鼻泪管黏膜的内镜和病理改变将慢性泪囊炎进行分期,分为急性炎症期、慢性炎症期和纤维化期三个阶段^[8]。慢性泪囊炎的分期对治疗有很大的帮助。例如,慢性泪囊炎患者在纤维化期时行鼻泪管探查和插管很可能失败,因为在拔管后通常会发生功能性溢泪或再阻塞。因此,对于这些患者应该使用另一种治疗方法,如行鼻腔泪囊吻合术。另一方面,在早期阶段,抗炎药物可能对泪囊黏膜的炎症恢复有用。临床泪囊标本中存在不同程度的炎症和纤维化^[4],相应的泪道内窥镜检查下黏膜变化也不同^[9-10],这是引起鼻泪管阻塞的重要原因之一。Liu 等^[8]通过对兔慢性泪囊炎模型研究发现,慢性泪囊炎第 1、2wk (早期),泪道内窥镜检查下鼻泪管黏膜充血伴有出血斑点,对应的病理特征为上皮细胞肿胀和炎症细胞浸润。第 4、8wk (中期),泪道内窥镜检查下鼻泪管黏膜出现红白相间,对应的病理特征为上皮增生伴乳头状增生。第 16wk (晚期),泪道内窥镜下鼻泪管黏膜苍白粗糙,表面覆盖白色膜样层,对应的病理特征为上皮坏死,鳞状化生和上皮纤维化。通过泪道内窥镜检查可以预测慢性泪囊炎患者的病理分期,为进一步指导慢性泪囊炎患者个体化治疗提供实验依据。

1.2 肿瘤性改变 Koturović 等^[4]研究的 3865 例泪囊壁活检标本中发现肿瘤病变 55 例 (1.42%),其中恶性是良性的 2.24 倍。泪囊肿瘤样病变最常见的病理表现为:(1)泪囊结石;(2)化脓性肉芽肿;(3)肉芽组织;(4)反应性淋巴组织增生;(5)泪囊特异性炎症(韦格纳肉芽肿和结节病)。淋巴瘤是最容易被漏诊的肿瘤性病变。以往一些研究者认为慢性泪囊炎常规活检是不必要的^[7],在他们看来,慢性泪囊炎的特殊病理改变比较罕见。因此,活检只有在以下情况下才是合理的:(1)怀疑泪囊有异常;(2)有全身肿瘤病史的病例;(3)根据临床表现、病史或术中怀疑有肿瘤的情况。如果没有临床体征或症状提示可能存在泪囊肿瘤,则恶性肿瘤可表现为正常或与慢性炎症一致^[11-14]。泪囊恶性肿瘤很容易被忽视,特别是淋巴增生性肿瘤^[15-16]。几乎 45%的原发性泪囊恶性肿瘤在术中和术前都未被怀疑^[4]。因此近年来越来越多的学者^[4,17]建议对鼻腔泪囊吻合术中的泪囊壁行常规活检,用于阐明和更好地了解影响泪液引流系统并导致泪囊炎的各种病理过程。即使在非特异性炎性病变的情况下,组织形态学也可能为患者的预后提供线索^[18]。

1.3 泪囊和鼻泪管周围结构改变 泪囊和鼻泪管管腔周围存在血管丛,被称为泪道海绵体。泪道海绵体可以通过调节泪道的开放和关闭进而调节泪液流出^[19]。随着病情进展,泪道海绵体逐渐消失,因此泪道海绵体结构紊乱和功能障碍可能是阻塞性泪道疾病的重要病理机制之一^[8,20]。

1.4 表面活性蛋白的表达和意义 表面活性蛋白 (surfactant proteins, SP) 是由肺泡 II 型细胞产生的磷脂和蛋白质的复杂混合物,已知的表面活性蛋白有六种,其中 SP-B、SP-C 和 SP-G 可以降低表面张力,而 SP-A、SP-D

和 SP-H 与免疫功能和黏膜防御机制有关。泪膜、泪囊和鼻泪管上皮中均有 SP-A、SP-B、SP-C 和 SP-D 的表达。除 SP-G 外,所有的表面活性蛋白都可从泪小管的组织中分离出来^[21]。表面活性蛋白可能在慢性泪囊炎的发病机制中起重要作用^[22-23]。

2 泪骨和上颌骨改变

慢性泪囊炎的慢性炎症可使泪囊周围骨组织增厚,Bulgurcu 等^[24]将 70 例行内窥镜下鼻腔泪囊吻合术 (endoscopic dacryocystorhinostomy, EDCR) 的慢性泪囊炎患者分为泪囊有脓和无脓两组进行比较泪囊周围骨厚度差异,结果发现两组上颌骨厚度差异无统计学意义,但泪囊有脓性分泌物患者的泪骨厚度增加的程度更大,且差异有统计学意义。采用鼻窦 CT 在 3 个平面(上、中、下)进行泪骨厚度测量,两组上、中、下三个平面泪骨厚度的临界值分别为 0.710、0.685 和 0.675mm,泪骨厚度临界值可能对泪囊中是否存在脓性分泌物有深入的了解。在泪囊窝的构成中,上颌骨所占比例大于泪骨,男性上颌骨厚度大于女性,上颌骨厚度向泪囊窝上部逐渐增加,并随年龄的增加而增加^[25-26]。鼻腔泪囊吻合术后,软组织收缩会减小最终的开口大小,因此,需要创造一个足够大的截骨面以完全暴露泪囊^[27-28]。足够大且位置正确的截骨面对于 DCR 的成功是很重要的^[29]。对慢性泪囊炎患者行 DCR 术前用 CT 测定泪骨厚度,有助于临床医生了解术中泪囊的情况为成功截骨做准备。

3 鼻骨和鼻黏膜改变

3.1 鼻骨改变 Chakrabarti 等^[6]研究发现慢性泪囊炎患者鼻骨在任何情况下都没有异常。

3.2 鼻黏膜改变 根据 CIS 92%的鼻黏膜为轻度慢性炎症细胞浸润,8%为中度浸润。Atkova 等^[29]的研究数据表明,DCR 术后效果与鼻黏膜炎症的存在和程度有直接的相关性。纤维化是导致鼻腔泪囊吻合术不良结局的最重要的病理因素,目前已知许多生化因素通过促进过度瘢痕对伤口愈合产生影响。转化生长因子 β 的亚型 (transforming growth factor β , TGF- β 1) 被认为是“主要的”促纤维化因子,但伤口愈合也受到其他细胞因子的影响,如刺激纤维化的结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 和拮抗纤维化的成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF-2)。Atkova 等^[30]研究发现鼻黏膜 CTGF 的浓度与 DCR 疗效呈负相关,这支持了 DCR 术后效果与鼻黏膜炎症存在有关。而 Park 等^[31]研究数据表明,鼻黏膜和泪囊炎症与手术效果无关,但与泪囊纤维化和鳞状化生有关。鼻黏膜和泪囊的纤维化和鳞状化生降低了 EDCR 的成功率。热休克蛋白 47 (heat shock protein 47, HSP47) 的表达与鼻黏膜和泪囊纤维化高度相关,可能直接或间接影响 EDCR 的预后。有慢性鼻-鼻窦炎病史的慢性泪囊炎患者出现脓性分泌物的可能性更大,慢性鼻-鼻窦炎指的是慢性、过敏性、非传染性且持续时间超过 12wk 的患者^[32],甚至可使 DCR 失败^[33]。因此目前在临床中鼻窦 CT 已广泛应用于慢性泪囊炎患者的术前评估^[32,34]。但尚未发现有专家建议在术前或术后用鼻内窥镜来评估鼻黏膜情况。

4 睑板腺改变

睑板腺功能障碍有两种不同的模式,一种是主要由腺泡密度降低引起的睑板腺原发性萎缩,另一种是由于腺泡梗阻引起腺泡增大而造成睑板腺功能障碍^[35]。Hong等^[36]应用活体共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy study,IVCM)观察慢性泪囊炎患者患眼和对侧健眼,并与正常人眼进行比较,所有受试者都完成了眼表疾病指数问卷,并接受了裂隙灯显微镜检查、泪膜破裂时间(tear break-up time,TBUT)测量、角膜荧光素染色、Schirmer 试验 I 和睑板腺活体共聚焦显微镜检查。分析 IVCM 观察指标^[37],包括睑板腺腺泡单元密度、腺周炎症细胞密度、腺泡最大径、腺泡最小径。结果发现患眼睑板腺表达评分、BUT、角膜荧光素染色评分和腺泡单元密度比对侧健眼和正常人眼均明显低。相反,患眼腺周炎症细胞密度和腺泡最小径明显高于对侧健眼和正常人眼,而患眼与对侧健眼的睑板腺腺泡最大径相比无显著差异。此外,对侧健眼与正常人眼的睑板腺 IVCM 观察指标明显不同,包括睑板腺腺泡单元密度、腺周炎症细胞密度、腺泡最大径、腺泡最小径。因此应密切观察慢性泪囊炎患者的睑板腺功能。

5 总结和展望

目前慢性泪囊炎的病理分级和临床分期均已明确,根据慢性炎症评分进行分级,临床病程、鼻泪管黏膜的内镜和病理改变进行分期,同时可以通过鼻黏膜泪道内窥镜检查来预测病理改变,对指导治疗和判断预后有着非常重要的意义。近年来,越来越多的专家认为慢性泪囊炎患者应常规行病理组织学检查。纤维化是导致泪囊鼻腔吻合术不良结局最重要的病理条件,这已达成共识。但炎症对手术效果的影响说法不一,有专家认为炎症程度越高术后效果越差,也有专家认为炎症不影响手术效果,但会造成组织纤维化。目前已发现细胞因子如 TGF- β 1、CTGF 和 HSP47 对慢性泪囊炎的发病机制起着重要的作用,更多对其发病机制有影响的细胞因子有待研究,如 SP。慢性泪囊炎可以造成周围骨组织增厚和睑板腺功能障碍,但目前对评估泪骨厚度、睑板腺功能障碍与泪囊组织病理学改变以及病程之间的关系还有待进一步研究。

参考文献

- 1 Pornpanich K, Luemsamran P, Leelaporn A, et al. Microbiology of primary acquired nasolacrimal duct obstruction: simple epiphora, acute dacryocystitis, and chronic dacryocystitis. *Clin Ophthalmol* 2016; 10(10): 337-342
- 2 Hou K, Tao A, Liu R, et al. Modeling Chronic Dacryocystitis in Rabbits by Nasolacrimal Duct Obstruction with Self-Curing Resin. *J Ophthalmol* 2017; 201(7): 6-22
- 3 Islam MR, Wadud SA, Akhanda AH, et al. Outcome of Transcanalicular Endolaser and External Dacryocystorhinostomy in Chronic Dacryocystitis. *Mymensingh Med J* 2018;27(4):673-678
- 4 Koturović Z, Knežević M, Rašić DM. Clinical significance of routine lacrimal sac biopsy during dacryocystorhinostomy: A comprehensive review of literature. *Bosn J Basic Med Sci* 2017; 17(1): 1-8
- 5 Yang X, Wang L, Li L, et al. The Imbalance of Lymphocyte Subsets and Cytokines; Potential Immunologic Insights Into the Pathogenesis of Chronic Dacryocystitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(5): 1802-1809

- 6 Chakrabarti S, Dasgupta S, Banerjee M, et al. Role of Histomorphology and Chronic Inflammation Score in Chronic Dacryocystitis. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(7): 1-3
- 7 Amin RM, Hussein FA, Idriss HF, et al. Pathological, immunohistochemical and microbiological analysis of lacrimal sac biopsies in patients with chronic dacryocystitis. *Int J Ophthalmol* 2013;6(6): 817-826
- 8 Liu R, Li H, Ai T, et al. Pathological changes of the nasolacrimal duct in rabbit models of chronic dacryocystitis; correlation with lacrimal endoscopic findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(11): 2103-2112
- 9 Dhillon N, Kreis AJ, Madge SN. Dacryolith - induced acute dacryocystitis: a reversible cause of nasolacrimal duct obstruction. *Orbit* 2014; 33(3): 199-201
- 10 Xiang N, Liu R, Zhang SJ, et al. A comparative study of lacrimal magnetic resonance hydrography and lacrimal endoscopy examination in the diagnosis and treatment of lacrimal duct obstructive diseases. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2016; 52(2): 117-122
- 11 Erickson BP, Modi YS, Ko MJ, et al. Transitional cell-type papillary carcinoma of the lacrimal sac manifesting as a medial canthal skin lesion. *Orbit* 2014;33(5): 378-381
- 12 Neffendorf JE, Bagdonaite L, Mudhar HS, et al. Adult alveolar rhabdomyosarcoma of the lacrimal sac. *Orbit* 2014; 33(6): 468-470
- 13 Kurdi M, Allen L, Wehrli B, et al. Solitary fibrous tumour of the lacrimal sac presenting with recurrent dacryocystitis. *Can J Ophthalmol* 2014;49(5): e108-110
- 14 Jakobiec FA, Stagner AM, Sutula FC, et al. Pigmentation of the Lacrimal Sac Epithelium. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2016; 32(6): 415-423
- 15 Mishra DK, Ali MJ, Bhargava A, et al. Acute dacryocystitis as a presenting sign of chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(1): 67-69
- 16 Litschel R, Siano M, Tasman A, et al. Nasolacrimal duct obstruction caused by lymphoproliferative infiltration in the course of chronic lymphocytic leukemia. *Allergy Rhinol (Providence)* 2015; 6(3): 191-194
- 17 Sáenz GAF, Busquet IDN, Arámbulo O, et al. Chronic dacryocystitis caused by sarcoidosis. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2019;94(4): 188-191
- 18 Anderson NG, Wojno TH, Grossniklaus HE. Clinicopathologic findings from lacrimal sac biopsy specimens obtained during dacryocystorhinostomy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2003; 19(3): 173-176
- 19 Ayub M, Thale AB, Hedderich J, et al. The cavernous body of the human efferent tear ducts contributes to regulation of tear outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(11): 4900-4907
- 20 Paulsen FP, Thale AB, Hallmann UJ, et al. The cavernous body of the human efferent tear ducts: function in tear outflow mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(5): 965-970
- 21 Ali MJ, Kumar NS, Bräuer L, et al. Expression of Surfactant Proteins in the Human Canaliculus: Evidence and Potential Insights Into the Tear Flow Dynamics. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018;34(6): 594-597
- 22 Ali MJ, Paulsen F. Surfactant proteins: Role in lacrimal drainage disorders. *Med Hypotheses* 2019;12(4)35-36
- 23 Ali MJ, Bräuer L, Schicht M, Paulsen F, et al. Altered Surfactant Protein Expression in Primary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019,35(6):553-557
- 24 Bulgurcu S, Idil M, Pekçevik Y, et al. Relationship Between

Lacrimal Bone Thickness and Lacrimal Sac in Chronic Dacryocystitis. *J Craniofac Surg* 2020; 31(1): 207-209

25 Kang D, Park J, Na J, *et al.* Measurement of Lacrimal Sac Fossa Using Orbital Computed Tomography. *J Craniofac Surg* 2017; 28(1): 125-128

26 Holm M, Jost-Brinkman PG, Mah J, *et al.* Bone thickness of the anterior palate for orthodontic miniscrews. *Angle Orthod* 2016; 86(5): 826-831

27 Ali MJ, Psaltis AJ, Ali MH, *et al.* Endoscopic assessment of the dacryocystorhinostomy ostium after powered endoscopic surgery: behaviour beyond 4 weeks. *Clin Exp Ophthalmol* 2015; 43(2): 152-155

28 Gore SK, Naveed H, Hamilton J, *et al.* Radiological Comparison of the Lacrimal Sac Fossa Anatomy Between Black Africans and Caucasians. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2015; 31(4): 328-331

29 Atkova EL, Astrakhantsev AF, Fedorov AA, *et al.* The nasal mucosa and outcomes of dacryocystorhinostomy. *Arkh Patol* 2019; 81(2): 24-28

30 Atkova EL, Subbot AM, Krakhovetskiy NN, *et al.* Influence of fibrosis mediators on the outcomes of endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy. *Vestn Oftalmol* 2019; 135(4): 19-26

31 Park J, Lee J, Baek S, Pathologic features and expression of heat shock protein 47 in the nasal mucosa and lacrimal sac; does it influence

the surgical outcome of endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy? *Eye (Lond)* 2018; 32(9): 1432-1439

32 Soriano LM, Damasceno NA, Herzog NG, *et al.* Comparative study of the clinical profile of chronic dacryocystitis and chronic rhinosinusitis after external dacryocystorhinostomy. *Clin Ophthalmol* 2019; 1(3): 1267-1271

33 Herzallah IR, Marglani OA, Muathen SH, *et al.* Endoscopic and Radiologic Findings in Failed Dacryocystorhinostomy: Teaching Pearls for Success. *Am J Rhinol Allergy* 2019; 33(3): 247-255

34 Cxyz CN, Bacon TS, Stacey AW, *et al.* Nasolacrimal System Aeration on Computed Tomographic Imaging: Sex and Age Variation. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2016; 32(1): 11-16

35 Villani E, Canton V, Magnani F, *et al.* The aging Meibomian gland: an *in vivo* confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(7): 4735-4740

36 Hong J, Yu ZQ, Cui XH, *et al.* Meibomian Gland Alteration in Patients with Primary Chronic Dacryocystitis: An *In vivo* Confocal Microscopy Study. *Curr Eye Res* 2015; 40(8): 772-779

37 梁庆丰, 高超, 梁虹, 等. 活体共聚焦显微镜对睑板腺功能障碍患者睑板腺形态检测的应用研究. *中华眼科杂志* 2016; 52(9): 649-656