

# 结膜淋巴管扩张症的研究现状

王福利<sup>1</sup>, 苏渲迪<sup>1</sup>, 王玉瑾<sup>1</sup>, 冉 浩<sup>2</sup>, 夏多胜<sup>1</sup>

引用:王福利,苏渲迪,王玉瑾,等. 结膜淋巴管扩张症的研究现状. 国际眼科杂志, 2025,25(1):59-63.

基金项目:甘肃省自然科学基金(No.23JRRA1459)

作者单位:<sup>1</sup>(730050)中国甘肃省兰州市第一人民医院 甘肃中医药大学第二临床医学院;<sup>2</sup>(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃中医药大学

作者简介:王福利,毕业于南昌大学,硕士研究生,主治医师,研究方向:白内障、眼表疾病。

通讯作者:夏多胜,毕业于兰州大学,硕士研究生,副主任医师,研究方向:白内障、眼表疾病. 193920350@qq.com

收稿日期:2024-07-13 修回日期:2024-11-19

## 摘要

结膜淋巴管扩张症是一种发病率较低的眼表疾病,目前相关文献报道较少,可能与眼睑美容手术、肿瘤及其放化疗等因素有关,常常引发异物感、流泪、眼痛、视物疲劳等不适,这些眼部持续刺激症状会影响患者生活质量。目前,眼前节相干光断层扫描可用于临床诊断,新型单克隆抗体D2-40作为扩张淋巴管内皮细胞标记物在病理诊断中具有很强的特异性。既往的研究未完全明确其发病机制,治疗方法各异,传统的治疗给患者带来了不同程度的结膜损伤,近年来有报道提出,抗VEGF药物对该病的治疗有效且并发症小。文章对这一少见疾病的发病机制、诊断、治疗等一些基本情况做一综述,以期对结膜淋巴管扩张症有更加清晰的认识,为临床诊治提供更多支持。

关键词:结膜淋巴管扩张症;眼前节相干光断层扫描;D2-40

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.1.11

## Research status of conjunctival lymphangiectasia

Wang Fuli<sup>1</sup>, Su Xuandi<sup>1</sup>, Wang Yujin<sup>1</sup>, Ran Jie<sup>2</sup>, Xia Duosheng<sup>1</sup>

Foundation item: Natural Science Foundation of Gansu Province (No.23JRRA1459)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Lanzhou; the Second Clinical college of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China; <sup>2</sup>Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Xia Duosheng. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Lanzhou; the Second Clinical college of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. 193920350@qq.com

Received:2024-07-13 Accepted:2024-11-19

## Abstract

• Conjunctival lymphangiectasia is a low-incidence ocular surface disease that is currently rarely reported in the relevant literature. It may be related to cosmetic eyelid surgery, tumor, radiation or chemotherapy and other factors and often causes a foreign body sensation, lacrimation, eye pain, visual fatigue and other discomfort. These symptoms of constant eye irritation affect the patient's quality of life. At present, anterior segment optical coherence tomography can be used for clinical diagnosis, and the novel monoclonal antibody D2-40, as a marker of lymphatic endothelial cell dilatation, has high specificity in pathological diagnosis. Previous studies have not fully defined the pathogenesis of the disease, and treatment methods vary. Conventional treatment has resulted in varying degrees of damage to the conjunctiva in patients. In recent years, anti-vascular endothelial growth factor drugs have been reported to be effective in treating the disease with few complications. This article reviews the pathogenesis, diagnosis and treatment of this rare disease in order to gain a better understanding of conjunctival lymphangiectasia and provide more support for clinical diagnosis and treatment.

• KEYWORDS: conjunctival lymphangiectasia; anterior segment optical coherence tomography; D2-40

Citation: Wang FL, Su XD, Wang YJ, et al. Research status of conjunctival lymphangiectasia. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(1):59-63.

## 0 引言

结膜淋巴管扩张症(conjunctival lymphangiectasia, CL)是一种由于结膜淋巴循环受阻、结膜淋巴管扩张导致的局部结膜下持久性隆起的眼表疾病,可表现为一个或多个水泡样囊腔凸出于眼表,也可表现为球结膜下弥漫性肿胀。日常临床少见,相关文献不足,本文将从CL的临床表现、发病原因、发病机制、眼前节相干光断层扫描(anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT)特征、病理诊断中的特殊免疫组织化学技术、鉴别诊断、治疗和预后等方面进行综述。

## 1 临床表现

CL临床发病率极低,约占结膜疾病的1%,甚至更少<sup>[1]</sup>。结合现有文献和课题组的实际临床观察后归纳CL有5种临床类型:局限性球结膜下水泡样凸出型(图1)、球结膜下弥漫性肿胀型(图2)<sup>[2]</sup>、球结膜下肿胀合并角膜溃疡型(图3)<sup>[3]</sup>、球结膜淋巴管扩张合并结膜松弛型(图4)<sup>[4]</sup>和出血性结膜淋巴管扩张型(图5)<sup>[5]</sup>。其中,前4种病例类型在国内已有过报道、本项目组也已有收集。患者常因视物模糊、流泪、持续眼部不适以及影响外观来

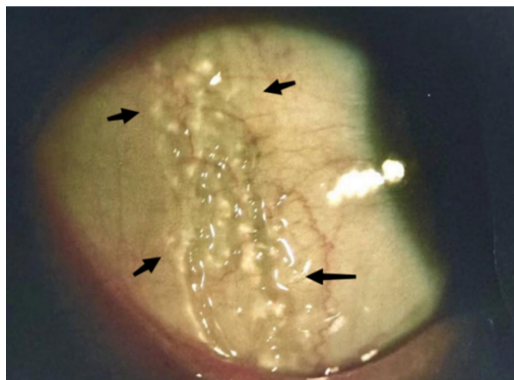


图1 局限性球结膜下水泡样凸出型。

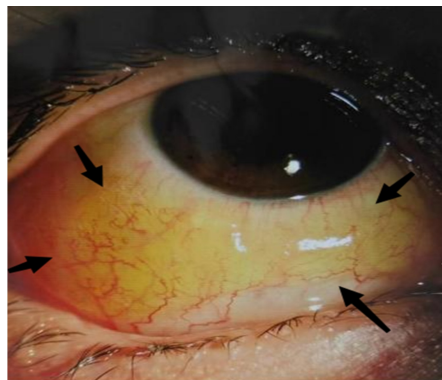


图2 球结膜下弥漫性肿胀型。

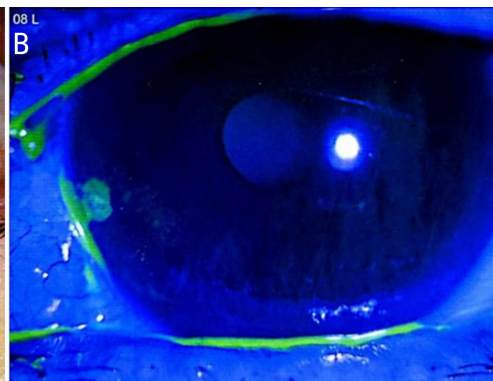
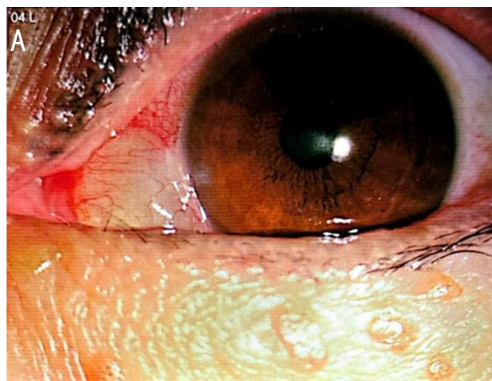


图3 球结膜下肿胀合并角膜溃疡型 A:荧光素染色前;B:荧光素染色后。

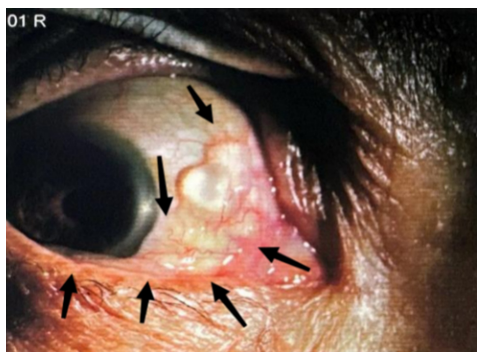


图4 球结膜淋巴管扩张合并结膜松弛型。

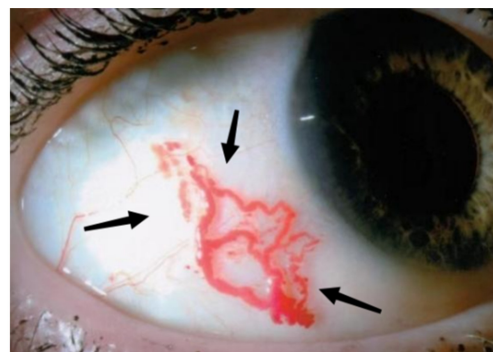


图5 出血性结膜淋巴管扩张型 转载自 Kyprianou 等<sup>[5]</sup>(2024), 版权 2024 年获作者许可, 遵循 CC-BY 授权协议。

就诊,但惯用的滴眼液治疗、穿刺放液治疗通常无效。长期的结膜肿胀,可能会导致泪膜稳定性下降等一系列的眼表病理性改变,甚至有些患者还会在病灶邻近的周边角膜形成溃疡。此外,CL还会影响激光角膜屈光手术中负压盘形成足够的负压密封,导致手术效果不理想,特别是在LASIK手术中,负压损失可能会导致皮瓣形成不完全<sup>[6]</sup>。故提高对本病的认识、正确的诊断和合理的治疗对眼科临床工作具有重要的现实意义。

## 2 发病原因

人体的淋巴系统,最早于1627年由Gasper Aselli提出,淋巴循环去除多余的细胞间质液和细胞外液,并通过淋巴结回流到静脉系统,它在维持组织液稳态中起着不可或缺的作用。结膜是眼部淋巴引流系统的主要分布部位,结膜淋巴管走行情况如下:角膜周淋巴环(Teichmann淋巴环)沿角膜缘形成一个密集的直径约为1 mm的微小淋巴管丛,离开角膜缘后,融合形成一个更大径的定向循环系统,在角膜缘后4-8 mm处大的收集通道沿角膜周淋

巴环分布,这些通道从放射状淋巴管接收淋巴液。结膜的淋巴液汇入眼睑的淋巴液引流后几经交汇最终回归血液。结膜淋巴管有朝向内眦和外眦定向排液的瓣膜,这些瓣膜在炎症或着其他因素刺激下发生关闭、阻塞,引起淋巴管极度扩张或者淋巴管囊肿形成<sup>[7]</sup>。

CL的常见病因:(1)眼睑美容手术,是各种文献中被提及最多的CL的直接发病原因,其临床类型往往是球结膜下弥漫性肿胀型;(2)肿瘤及其相应的放射治疗和药物治疗;(3)鼻炎、鼻部手术史;(4)罕见疾病:遗传性甲状腺素淀粉样变、Klippel-Trénaunay-Weber综合征、Turner's syndrome、神经纤维瘤<sup>[8]</sup>;(5)病因不明的特发性淋巴管扩张<sup>[8]</sup>。但是在实际临床工作中,大部分患者往往是没有明确病因的特发性病例。

## 3 发病机制

机械性因素是最早被提出的一种发病机制假说,认为大多数淋巴管扩张是继发性的,是致病因素刺激导致持续的局部淋巴瘢痕或远端流出梗阻所致<sup>[9]</sup>。



近年来,由于淋巴管内皮特异性分子标记物的发现,以及对结膜淋巴系统在角膜新生血管、癌变和其他眼表炎症性疾病的作用被认识,将我们对 CL 的发病机制认知提高到了分子水平,淋巴管内皮细胞生成与凋亡主要受 VEGF-C 和 VEGF-D 及其受体 VEGFR-3 的调控,其过度表达会刺激淋巴管的生成及扩张。Kajiya 等研究发现,在 UVB 照射小鼠皮肤时,VEGF-A 的过度表达会导致淋巴管的扩张和渗漏<sup>[10]</sup>。综上,这些炎症细胞因子的异常表达,参与并促进了 CL 的发生发展。

#### 4 AS-OCT 特征

扩张的淋巴管与正常淋巴管的不同之处在于,其直径增加,且经常出现固有层水肿,这可能是由于扩张的淋巴管渗漏所致。组织病理学检查显示其管壁薄、内皮细胞扁平。AS-OCT 可以显示小于 1 mm 结膜及其底层组织的超微信息。扩张的淋巴管与 AS-OCT 观察到的明确的低反射区相对应(图 6、7)<sup>[11]</sup>。在 AS-OCT 上,扩张的淋巴管显示为一个界限清楚的浅表囊性病变,清晰的充满液体的囊腔,有隔膜分隔,呈单腔隙或多腔隙,未累及筋膜<sup>[12]</sup>。AS-OCT 是检查淋巴管扩张的有效工具。由于结构特征的高分辨率,该方法可作为诊断结膜淋巴管扩张症的有效无创检查手段,并有助于与其他眼表疾病的鉴别。随着技术的进步,更高分辨率的成像水平甚至可以达到 5 μm。病变组织相对表浅的位置和清亮的组织液保证了良好的图像质量,可以可靠识别结膜病变的性质和范围,亦能很好地引导操作者选择结膜活检的位置。用 AS-OCT 确定活检的最佳取样点可以得到相应密度较高的组织学切片,避免样本采集不良,有助于病理诊断<sup>[2]</sup>。

#### 5 CL 病理诊断中的免疫组织化学技术

目前临床上常用的淋巴管内皮标记物有 D2-40、透明质酸的受体(LYVE-1)、Prox-1 和 VEGFR3 等,前两种都是相对容易获得的,两者免疫染色方法相似,即福尔马林固定的石蜡包埋切片、干燥、脱水和抗原修复<sup>[13]</sup>。Shields 等研究表明,LYVE-1 几乎只存在于淋巴管内皮上,淋巴管循环障碍时,会导致其在扩张的淋巴管中过度表达<sup>[14]</sup>。D2-40 是一种新型的针对唾液糖蛋白的单克隆抗体,该蛋白是一种在仅限于淋巴管内皮细胞中表达的跨膜黏液蛋白,可与淋巴内皮上的固定抗原 M2A 表位发生反应<sup>[15]</sup>。Prox-1 和 VEGFR3 抗体是一种新的免疫组化面板,Prox-1 可以调控 SOX18、FOXC2 和 VEGFR3 的表达,Prox-1、VEGFC 与 VEGFR3 是淋巴管生成的关键调控因子。而 VEGFR3,作为 VEGFC 的受体,最初在胚胎血管中表达,但随后的表达仅限于淋巴管,在淋巴管扩张的诊断中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。

#### 6 鉴别诊断

CL 由于其临床症状不典型,容易与引起结膜肿胀的其他眼表疾病相混淆,需要和以下结膜疾病相鉴别。

**6.1 结膜水肿** 结膜水肿是一种比较常见的临床体征,是指结膜间质液相对过剩导致一过性的局部结膜下液体蓄积。在某些病理状态下,如低蛋白血症、甲状腺腺病、眼部炎症性疾病、球周手术等引发渗透梯度改变,就会并发结膜水肿。如果原发病得到有效治疗,它通常是自限或者是可逆的。慢性局限性的结膜水肿似乎是一种良性病变,尚无明确的病理变化结果<sup>[17]</sup>。在影像学检查中,这类疾病通常未能发现静脉或淋巴引流发生阻塞。

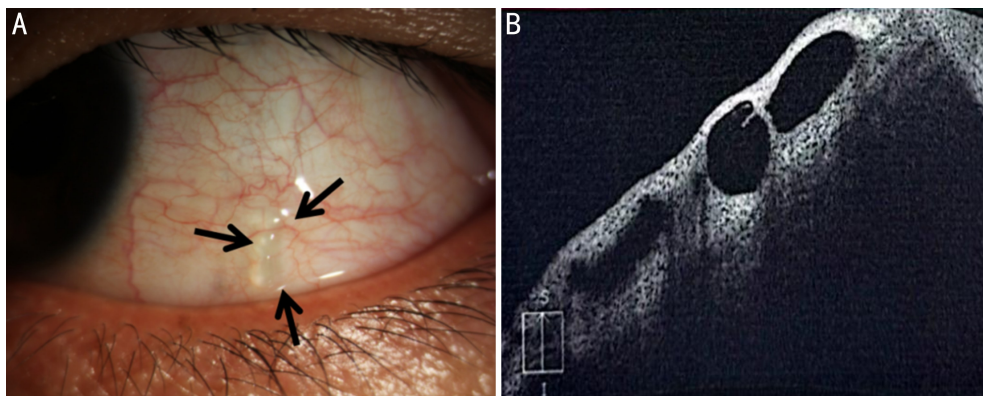


图 6 结膜淋巴管扩张呈串珠样 A:眼前节照相;B:应病灶 AS-OCT 表现。

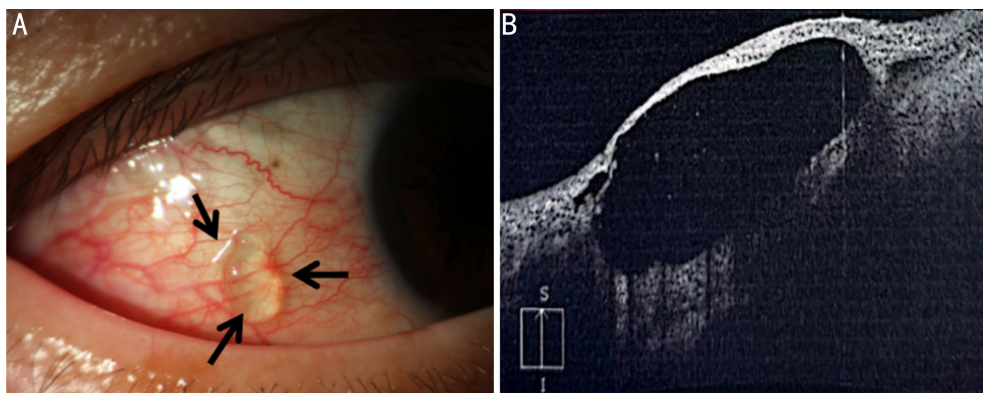


图 7 结膜淋巴管扩张呈水泡样 A:眼前节照相;B:对应病灶 AS-OCT 表现。

**6.2 结膜上皮植入性囊肿** 结膜上皮植入性囊肿为良性病变,由增殖的上皮细胞及囊壁内透明浆液组成,含有脱落细胞或由杯状细胞分泌的胶质黏液物质。常见于翼状胬肉、斜视、后入路玻璃体切除术等眼科手术术后。组织病理学显示囊肿内壁为复层鳞状上皮细胞<sup>[18]</sup>,这与 CL 患者病灶内壁为单层鳞状上皮有着明显的不同。对于病程长且有异物感的患者也可考虑手术切除病灶。

**6.3 结膜松弛症** 结膜松弛症常见于老年人,多双眼同时发病,有时会引起间歇性溢泪、眼部刺激、或者疼痛以及结膜间相互摩擦并发结膜下出血<sup>[19]</sup>。以往研究发现下眼睑和结膜之间的机械力异常逐渐会干扰结膜淋巴液的正常流动。结膜与底层巩膜的松散附着可能是导致结膜褶皱、冗余形成的原因,在结膜松弛症患者中观察到 Tenon 囊的溶解也支持了这一观点<sup>[6]</sup>。新月形切除冗余的结膜组织是结膜松弛症的最常用的手术方式,但即使不切除多余的结膜,使结膜与底层巩膜紧密黏连的手术方法也能改善患者的症状和体征。

## 7 治疗和预后

文献资料显示 CL 的治疗方法:(1)局部使用糖皮质激素滴眼液和眼表润滑剂滴眼液;(2)针刺剔除法<sup>[20]</sup>;(3)病灶切除术<sup>[21]</sup>;(4)病灶切除联合羊膜移植<sup>[22]</sup>;(5)液氮冷冻治疗<sup>[23]</sup>;(6)局部高频无线电波消融<sup>[3]</sup>;(7)抗 VEGF 治疗,结膜下注射贝伐珠单抗<sup>[24]</sup>;(8)病灶囊腔内注射磺胺嘧啶钠<sup>[25]</sup>。以上治疗方法中,糖皮质激素滴眼液联合人工泪液方法应用最为普遍,而且无论是国内外往往都是首先被使用的治疗方法,但其治疗效果有限,虽然部分患者用药后也有一定程度上的症状缓解,但是并不能消除患者因结膜淋巴管扩张引起的眼表组织的隆起、凸出,因此业界不懈地尝试其他治疗手段。针刺剔除法和病灶囊腔内注射磺胺嘧啶钠的治疗方法仅在国内文献报道过。病灶切除和病灶切除联合羊膜移植手术方法在国外文献中最为常见,其手术要点有二:(1)完整切除病灶所在结膜及结膜下组织直至巩膜表层;(2)手术中要避免损伤干细胞富集的角结膜缘和穹窿下部<sup>[26]</sup>。通常对较小的病灶选择单纯的病灶切除,较大的病灶选择病灶切除联合羊膜移植手术,这两种手术方式都未见有复发的报道。然而,对于大范围球结膜下弥漫性肿胀型 CL 来说,即使是病灶切除联合羊膜移植的手术方法仍然对结膜、Tenon 囊造成比较大的创伤,对医患双方都留下了遗憾和担心。液氮冷冻的治疗方法偶有报道,但有一定的复发率<sup>[23]</sup>,对于复发的患者最终还是采用了上述切除病灶的治疗方法。高频无线电波电装置与手术切除相比,眼表损伤小,且可以保留结膜组织,但是显然这种方法不适用于范围较大的 CL。Tan 等<sup>[24]</sup>给 1 例 CL 患者结膜下注射贝伐珠单抗(剂量为 3.75 mg(0.15 mL),浓度为 1.25 mg/0.05 mL)后患者逐渐痊愈,术后随访 36 mo,患者无复发迹象、无不适症状、无不良反应,文字、图片资料详实。结膜下注射贝伐珠单抗可能会是治疗结膜淋巴管扩张的最微创、最有效的治疗方法,尤其对于病灶范围较大的 CL 患者来说这无疑是其不二之选,但其安全性、有效性、有效的治疗剂量、注射频次等还需要进一步在大样本条件下观察研究。

综上所述,CL 因其发病率低而经常被忽视,但长期的

眼表不适会严重影响患者生活质量,甚至并发角膜溃疡。AS-OCT 作为检查结膜淋巴管扩张症的无创手段,有助于与其他眼表病变鉴别,以 D2-40、LYVE-1 为代表的免疫组化手段对 CL 的最终确诊有很大的帮助。CL 治疗方式很多,但大部分仅限于个案病例报告,尚不能确定哪一种治疗方式是值得推荐的,但可以肯定的一点是,病灶切除及其联合羊膜移植的手术方法是现阶段应用最为广泛的治疗手段。VEGF 家族、胎盘生长因子及其受体过度表达是结膜淋巴管扩张症的主要发病机制,因此结膜下注射抗 VEGF 药物可能将成为治疗 CL 患者的一种有效方法,未来还需要大样本临床观察来验证其治疗的安全性和有效性。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**夏多胜、王玉瑾论文选题与修改;王福利协助选题,初稿撰写;王福利、苏渲迪、冉洁文献检索;夏多胜选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

## 参考文献

- [1] Hayek S, Adam C, Adams D, et al. Conjunctival lymphangiectasia: a novel ocular manifestation of hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid*, 2019,26(2):94-95.
- [2] Volek E, Toth J, Nagy ZZ, et al. Evaluation of lymphatic vessel dilatations by anterior segment swept - source optical coherence tomography: case report. *BMC Ophthalmol*, 2017,17(1):194.
- [3] Choi SM, Jin KH, Kim TG. Successful treatment of conjunctival lymphangiectasia accompanied by corneal dellen using a high-frequency radiowave electrosurgical device. *Indian J Ophthalmol*, 2019,67(3):409-411.
- [4] Ronin C, Jullienne R, Dumollard JM, et al. Conjunctival lymphangiectasia: Appearance on confocal microscopy and OCT. *J Fr Ophthalmol*, 2018,41(6):e271-e273.
- [5] Kyprianou I, Nessim M, Kumar V, et al. A case of lymphangiectasia haemorrhagica conjunctivae following phacoemulsification. *Acta Ophthalmol Scand*, 2004,82(5):627-628.
- [6] Hashemian H, Mahbod M, Amoli FA, et al. Histopathology of conjunctivochalasis compared to normal conjunctiva. *J Ophthalmic Vis Res*, 2016,11(4):345-349.
- [7] Moshirfar M, Bundogji N, Tukan AN, et al. Implications of corneal refractive surgery in patients with fabry disease. *Ophthalmol Ther*, 2022,11(3):925-929.
- [8] Parlar B, Gerding H. Atypical conjunctival lymphangiectasia presenting as conjunctival horn. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2017,234(4):606-607.
- [9] Artz K, Mazinani B. Idiopathic conjunctival lymphangiectasia. *Spektrum der Augenheilkunde*, 2022,36(6):155-158.
- [10] Polizzi S, Caputo R, Faletta F, et al. Conjunctival lymphangiectasia in a pediatric patient with neurofibromatosis type 1. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2021,25(5):307-309.
- [11] Gokhale NS. AS-OCT in diffuse conjunctival lymphangiectasia. *Indian J Ophthalmol*, 2019,67(8):1338.
- [12] Ishida A, Yamane Y, Koyama Y, et al. Conjunctival chemosis and annular ciliochoroidal detachments detected by anterior-segment optical coherence tomography in a case of systemic lupus erythematosus. *Case Rep Ophthalmol*, 2021,12(1):154-158.

- [13] Florez-Vargas A, Vargas SO, Debelenko LV, et al. Comparative analysis of D2 - 40 and LYVE - 1 immunostaining in lymphatic malformations. *Lymphology*, 2008,41(3):103-110.
- [14] Duhon BH, Phan TT, Taylor SL, et al. Current mechanistic understandings of lymphedema and lipedema: tales of fluid, fat, and fibrosis. *Int J Mol Sci*, 2022,23(12):6621.
- [15] You H, Kim G, Lew H. A novel classification of senile dermatochalasis: insights from clinical and histological analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024,262(8):2643-2649.
- [16] Castro EC, Galambos C. Prox-1 and VEGFR3 antibodies are superior to D2 - 40 in identifying endothelial cells of lymphatic malformations—a proposal of a new immunohistochemical panel to differentiate lymphatic from other vascular malformations. *Pediatr Dev Pathol*, 2009,12(3):187-194.
- [17] 张洋, 白琳琳, 闫禄春. 结膜原发性肿块 422 例的临床病理探讨. *国际眼科杂志*, 2017,17(9):1780-1782.
- [18] Khadia A, Moutappa F, Kannusamy V, et al. Conjunctival epithelial inclusion cyst after strabismus surgery: a case report. *TNOA J Ophthalmic Sci Res*, 2024,62(2):250-251.
- [19] 麻凯, 刘江, 王亚卉, 等. 结膜松弛症球结膜成纤维细胞的原代培养及形态学观察. *国际眼科杂志*, 2022,22(9):1436-1440.
- [20] 高玉婉, 孙河, 王丽媛. 针药联合治疗结膜淋巴管阻塞验案 1 则. *中国中医眼科杂志*, 2023,33(12):1160-1162.
- [21] Meisler DM, Eiferman RA, Ratliff NB, et al. Surgical management of conjunctival lymphangiectasis by conjunctival resection. *Am J Ophthalmol*, 2003,136(4):735-736.
- [22] Song J, Yu JF, Du GP, et al. New surgical therapy for conjunctival lymphangiectasia. *Int J Ophthalmol*, 2010,3(4):365-367.
- [23] Fraunfelder FW. Liquid nitrogen cryotherapy for conjunctival lymphangiectasia: a case series. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2009,107:229-232.
- [24] Tan JC, Mann S, Coroneo MT. Successful treatment of conjunctival lymphangiectasia with subconjunctival injection of bevacizumab. *Cornea*, 2016,35(10):1375-1377.
- [25] 贾玲, 刘元真, 王超英. 囊腔内注射治疗结膜囊肿 32 例. *眼科研究*, 2002,20(1):76.
- [26] Narnoli P, Tripathy D. Lymphangiectasia hemorrhagica conjunctivae (LHC). *Orbit*, 2023,42(6):661-662.