

原发性获得性鼻泪管阻塞对泪膜及眼表的影响

尹妮,肖湘华,卢海青,杨华,安娜,周堃,刘超,宋金鑫,闫春妮,陈苗

引用:尹妮,肖湘华,卢海青,等.原发性获得性鼻泪管阻塞对泪膜及眼表的影响.国际眼科杂志 2023;23(9):1585-1588

基金项目:陕西省重点研发计划项目(No.2023-YBSF-567);西安市科技计划项目(No.2019115913YX014SF047);西安市科技计划项目(No.21YXYJ0027)

作者单位:(710002)中国陕西省西安市第一医院 陕西省眼科研究所 陕西省眼科学重点实验室 陕西省眼科疾病临床医学研究中心 西北大学附属第一医院

作者简介:尹妮,毕业于兰州大学,硕士,副主任医师,研究方向:泪道疾病、眼表疾病、角膜疾病。

通讯作者:陈苗,毕业于浙江大学,本科,主管护师,研究方向:泪道疾病、眼表疾病、角膜疾病. 772503747@qq.com

收稿日期:2023-04-11 修回日期:2023-08-04

摘要

目的:利用 LipiView 眼表面干涉仪和 Keratograph 5M 眼前节分析仪观察原发性获得性鼻泪管阻塞(PANDO)对泪膜及眼表的影响。

方法:自身对照临床试验研究。将 2021-09/2022-03 我科收治的单侧 PANDO 且病程在 6mo 以上的患者 40 例纳入研究,以健眼作为对照。采用 LipiView 眼表面干涉仪和 Keratograph 5M 眼前节分析仪测量并分析双眼泪膜及眼表相关参数的差异。

结果:纳入患者患眼非侵入性泪河高度(NITMH)、刺激后 NITMH、上睑板腺缺失率、鼻侧颞睫状眼红指数、颞侧结膜眼红指数均高于健眼($P<0.05$),但双眼非侵入性泪膜破裂时间(NIBUT)、下睑板腺缺失率、鼻侧结膜眼红指数、干眼分级、眨眼次数、不完全眨眼率、泪膜脂质层厚度(LLT)均无差异($P>0.05$)。

结论:PANDO 可能导致眼表炎症加重及上睑板腺缺失,损害患者眼表健康,应重视早期 PANDO 的治疗。

关键词:鼻泪管阻塞;泪膜;脂质层;眼表;睑板腺

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.9.33

Effects of primary acquired nasolacrimal duct obstruction on tear film and ocular surface

Ni Yin, Xiang-Hua Xiao, Hai-Qing Lu, Hua Yang, Na An, Kun Zhou, Chao Liu, Jin-Xin Song, Chun-Ni Yan, Miao Chen

Foundation items: The Key Science and Technology Program of Shaanxi Province (No. 2023 - YBSF - 567); The Xi'an Municipal Science and Technology Program (No. 2019115913YX014SF047); The Xi'an Municipal Science and Technology Program (No. 21YXYJ0027)

Xi'an No. 1 Hospital; Shaanxi Institute of Ophthalmology; Shaanxi Key Laboratory of Ophthalmology; Clinical Research Center for Ophthalmology Diseases of Shaanxi Province; the First Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Miao Chen. Xi'an No. 1 Hospital; Shaanxi Institute of Ophthalmology; Shaanxi Key Laboratory of Ophthalmology; Clinical Research Center for Ophthalmology Diseases of Shaanxi Province; the First Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. 772503747@qq.com

Received:2023-04-11 Accepted:2023-08-04

Abstract

• **AIM:** To investigate the effects of primary acquired nasolacrimal duct obstruction (PANDO) on the tear film and ocular surface using LipiView ocular surface interferometer and Keratograph 5M anterior segment analyzer.

• **METHODS:** A self-controlled clinical trials. A total of 40 patients diagnosed with unilateral PANDO for at least 6mo who were admitted to our department from September 2021 to March 2022 were enrolled in the study, and the healthy eyes of the patients were assessed as control group. The LipiView ocular surface interferometer and Keratograph 5M anterior segment analyzer were used to measure the changes in related parameters of the tear film and ocular surface in both eyes.

• **RESULTS:** The non-invasive tear meniscus height (NITMH), stimulated NITMH, loss rate of upper meibomian gland, nasal and temporal ciliary redness index, temporal conjunctival redness index of the affected eyes were higher than healthy eyes ($P<0.05$), but there were no statistical differences in the non-invasive break-up time (NIBUT), loss rate of lower meibomian gland, nasal conjunctival redness index, dry eye grading, blink responses, partial blink rate and lipid layer thickness (LLT) between the both eyes ($P>0.05$).

• **CONCLUSION:** PANDO may lead to the aggravation of ocular surface inflammation and the loss of upper meibomian gland, and damage the ocular surface of patients. Attention should be paid to the early treatment of PANDO.

• **KEYWORDS:** nasolacrimal duct obstruction; tear film; lipid layer; ocular surface; meibomian gland

Citation: Yin N, Xiao XH, Lu HQ, et al. Effects of primary acquired nasolacrimal duct obstruction on tear film and ocular surface. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(9):1585-1588

0 引言

原发性获得性鼻泪管阻塞(PANDO)是最常见的泪道阻塞性疾病类型,平均年发病率为30.47/100000^[1]。长期溢泪伴或不伴分泌物是PANDO的典型症状,恢复和重建泪道通道是目前主要的治疗手段。溢泪可导致泪液渗透压降低,与干眼导致泪液高渗透压类似,泪液低渗透压也可能触发细胞应激反应,对泪膜及眼表产生负面影响^[2]。此外,溢泪患者频繁擦眼和慢性结膜炎也可能对泪膜及眼表造成损害^[2]。但这些影响并未引起临床医生的重视,目前关于PANDO对于泪膜及眼表影响的研究报道较少。本研究通过采用LipiView测量仪、Keratograph 5M眼前节分析仪对单侧PANDO患者双眼泪膜及眼表相关参数进行研究,探讨PANDO对泪膜及眼表的影响,为重视PANDO的早期治疗,防止眼表健康损害提供新的理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象

自身对照临床试验研究。纳入2021-09/2022-03西安市第一医院眼科收治的单侧PANDO患者40例,其中男8例,女32例;年龄33~77(平均58.93±11.52)岁;右眼阻塞18例,左眼阻塞22例;伴有分泌物者31例,无明显分泌物者9例;病程6~120(平均29.82±31.88)mo。纳入标准:(1)符合单侧PANDO诊断标准^[3]:1)典型的溢泪症状;2)泪道冲洗提示泪道完全阻塞,冲洗液全部从另一泪小点(上/下)返流,阻塞部位位于鼻泪管,有或无分泌物;3)排除其他继发因素;(2)病程6mo以上;(3)对侧眼为正常眼。排除标准:(1)长期有全身和眼部用药史;(2)眼外伤史或烧伤史;(3)全身和眼部手术史;(4)全身及眼部其他疾病史;(5)长期角膜接触镜配戴者;(6)不能配合检查者。本研究由西安市第一医院伦理委员会审查批准,纳入患者均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

纳入患者门诊当天行常规裂隙灯检查及双眼泪道冲洗,入院当天采用LipiView眼表面干涉仪测量双眼泪膜脂质层厚度(LLT)、眨眼次数、不完全眨眼率,应用Keratograph 5M眼前节分析仪测量双眼非侵入性泪河高度(NITMH)、非侵入性泪膜破裂时间(NIBUT)、干眼分级、眼红指数、刺激后NITMH、上下睑板腺缺失率。所有患者均由同一位经验丰富的检查人员进行检查。

1.2.1 眼表面干涉仪相关参数测量

应用LipiView眼表面干涉仪测量LLT,可直接测量LLT、LLT最大值、LLT最小

值和20s内的眨眼次数及不完全眨眼次数。LLT≤60nm为异常;不完全眨眼率>40%为异常^[4]。

1.2.2 眼表综合分析仪相关参数测量

(1)NITMH:嘱受检者(如戴镜需摘除框架眼镜)将下颌放在下颌支架上,使外毗高度位于眼位水平线上,注视正前方视标,对聚焦于下泪河处,当图像最清晰时,拍照并保存图像,取最低处泪河高度(TMh)进行测量,采集数据,单位以mm表示,TMh测量临界值为0.2mm。先检测右眼,再检测左眼,分别测量3次,每次间隔5min,计算平均值。(2)NIBUT:将Placido盘投影至受检者角膜表面,嘱受检者按提示眨眼2次后注视中心红点并保持睁大眼睛,仪器自动采集数据并记录首次NIBUT(first NIBUT, NIBUTf)和平均NIBUT(average NIBUT, NIBUTave),单位以s表示。重复测量3次,每次间隔5min,计算平均值。干眼分级标准:0级:正常, NIBUTf≥10s, NIBUTave≥14s;1级:临界, NIBUTf 6~9s, NIBUTave 7~13s;2级:干眼, NIBUTf≤5s, NIBUTave≤6s。(3)眼红指数:将受检者的眼表图像调整至最清晰后即可获得图像,系统自动分析双眼鼻、颞侧结膜和睫状充血情况,并用数字显示:轻度充血评分<2分,中度充血评分为2.1~3.0分,重度充血评分为3.1~4.0分。(4)刺激后NITMH:用细丝状棉签刺激受检者鼻腔两侧,并在刺激后手动测量TMh。(5)睑板腺缺失率:翻开受检者上、下眼睑,并摄取睑板腺图像,观察睑板腺形态、缺失情况。使用Image J程序中的多边形选择工具测量睑板腺缺失率,即睑板腺缺失面积与总面积的比率。按照NITMH-NIBUT-眼红指数-刺激后NITMH-睑板腺缺失率的顺序进行测量。

统计学分析:应用SPSS 26.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,双眼间比较采用配对样本t检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]形式表示,双眼间比较采用Wilcoxon符号秩检验。等级资料的双眼间比较采用非参数麦克尼马尔检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 双眼眼表综合分析仪相关参数比较

纳入患者双眼TMh、上睑板腺缺失率、颞侧结膜眼红指数、鼻侧和颞侧睫状眼红指数分别比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但双眼NIBUT、下睑板腺缺失率、鼻侧结膜眼红指数、干眼分级分别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 纳入患者双眼眼表综合分析仪相关参数比较

$\bar{x} \pm s / [M(P_{25}, P_{75})]$

眼别	眼数	TMH(mm)		NIBUT(s)		睑板腺缺失率(%)	
		NITMH	刺激后 NITMH	NIBUTf	NIBUTave	上睑	下睑
患眼	40	0.41(0.30,0.54)	0.56±0.24	3.44(2.59,5.49)	5.52(3.50,8.67)	30.05(22.83,42.80)	25.17±15.21
健眼	40	0.14(0.12,0.18)	0.20±0.06	3.35(2.87,5.69)	5.67(3.56,8.84)	28.15(17.30,41.13)	25.65±15.25
t/Z		-5.404	-5.418	-0.377	-0.323	-2.449	-0.263
P		<0.001	<0.001	0.706	0.747	0.014	0.794
眼别	眼数	眼红指数				干眼分级(眼)	
		颞侧结膜	鼻侧结膜	颞侧睫状	鼻侧睫状	2级	3级
患眼	40	1.83±0.65	1.55(1.20,2.08)	1.47±0.59	1.25(1.00,1.70)	14	26
健眼	40	1.62±0.54	1.50(1.10,1.80)	1.26±0.46	1.10(0.90,1.40)	14	26
t/Z		2.507	-1.118	3.186	-2.077		
P		0.016	0.264	0.003	0.038	>0.05	

表 2 纳入患者双眼眼表面干涉仪相关参数比较

眼别	眼数	眨眼次数(次/20s)	不完全眨眼率(%)	LLT(nm)
患眼	40	5.00(2.00,8.00)	5.00(3.00,6.75)	46.00(40.00,55.00)
健眼	40	5.50(2.00,8.00)	5.50(3.00,6.76)	47.50(33.25,68.25)
Z		-0.434	-1.471	-0.282
P		0.664	0.141	0.778

$M(P_{25}, P_{75})$

2.2 双眼眼表面干涉仪相关参数比较 纳入患者双眼眨眼次数、不完全眨眼率、LLT 分别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

3 讨论

PANDO 是一种临床综合征,常见于 40 岁以上女性,可能合并或继发角膜炎、结膜炎或其他眼周组织感染,极大地影响患者的日常生活和工作^[1]。本研究纳入患者年龄 33~77(平均 58.93±11.52)岁。PANDO 在女性中的发病率高于男性,有研究报道,77%的患者为女性,23%的患者为男性,以往认为可能与女性骨性鼻泪管直径狭窄,以及眼部化妆品、油烟和频繁哭泣的刺激引起结膜、泪点和泪道黏膜充血肥大,导致泪道狭窄或阻塞有关^[1]。本研究纳入患者中男性 8 例(20%),女性 32 例(80%),也显示女性的发病率远高于男性,与上述研究报道结果基本一致。

本研究发现,纳入患者患眼 NITMH、刺激后 NITMH 较健眼明显增高,差异均有统计学意义($P<0.001$)。泪液系统的功能需要泪液分泌系统和引流系统的共同参与才能发挥作用,两者需要达到一定的平衡状态。TMH 可以在一定程度上反映泪液在结膜囊中的储存量。当泪液分泌量过多或正常,引流相对不足时,TMH 较高^[5]。PANDO 患者的泪液引流功能基本“丧失”,NITMH 和刺激后 NITMH 均增加。但与此同时,本研究发现纳入患者患眼与健眼 NIBUT 相比较却无统计学差异,并且 NIBUTf、NIBUTave 平均值均达到了 Keratograph 5M 眼前节分析仪推荐的 NIBUT 分级标准 2 级(干眼)。Alhammad 等^[6]研究发现,32%的 PANDO 患者术前同时也存在干眼(日本干眼协会干眼诊断标准),其 Schirmer I test ≤5mm/5min。

本研究还发现纳入患者患眼上睑板腺缺失率较健眼增高,差异具有统计学意义($P<0.05$),但下睑板腺缺失率、LLT、眨眼次数及不完全眨眼率与健眼比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。有研究表明,PANDO 会加重绝经后妇女的睑板腺缺失,尤其是上睑板腺缺失率显著高于正常对照组^[7],这与本研究结果相似,表明 PANDO 可能通过一定的机制导致睑板腺缺失。众所周知,睑板腺是人体最大的皮脂腺,位于眼睑板内,是泪膜脂质的主要来源,可合成和分泌脂类和蛋白质,这些脂类和蛋白质被输送到上下眼睑边缘皮肤黏膜交界处的正前方,并进一步随着眨眼扩散至泪膜上,以维持泪膜的稳定性,防止其蒸发^[8]。脂质不足可导致泪膜蒸发加快和泪膜不稳定、眼睑边缘细菌生长及眼表炎症和损伤^[8]。目前,导致睑板腺缺失的机制尚未研究清楚,可能与眼表慢性炎症性疾病如慢性睑缘炎、巨大乳头状结膜炎、干燥综合征等存在关联,尸检获得的睑板腺通过组织病理学观察显示,18.6%的病例中腺体小叶周围存在脂肪肉芽肿性炎症^[9]。推测 PANDO 患者上睑板腺缺失率的增加可能也与眼表慢性炎症相关。已有

研究证明 PANDO 可导致泪液排出障碍引起泪液渗透压降低^[3]。泪液渗透压反映泪液产生、蒸发、排出和吸收的平衡,正常的泪液渗透压是维持泪膜稳态和健康眼表微环境的重要条件。干眼导致的泪液高渗透压不仅会直接损伤眼表,也会引发炎症导致眼表损伤,由此带来的后遗症会导致恶性循环,这也是干眼眼表损伤开始和持续恶化的原因。正如干眼导致泪液高渗透压一样,PANDO 导致的泪液低渗透压也可能触发细胞应激反应,对眼表产生负面影响,引起眼表炎症反应和损伤。既往研究表明单侧 PANDO 可引起患眼结膜印迹细胞学的改变^[3]。Lee 等^[10]研究显示,类似于其他眼表炎症,如干燥综合征、瘢痕性眼类天疱疮等,PANDO 患者与正常对照组相比泪液中炎症细胞因子(IL-2、IL-6、IL-10、血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子-2)水平明显升高。Ali 等^[11]研究评估了 35 种与炎症、血管生成及伤口愈合相关的因子,结果表明,PANDO 患者患眼泪液中 10 种促炎细胞因子水平与健康受试者对照眼相比显著上调,而患者的健眼与健康受试者的对照眼之间无显著差异。基于细胞因子的显著变化分析,参与 PANDO 发病机制的生物途径包括炎症、血管生成、细胞凋亡的负调控、细胞增殖和激素调节等多种途径。Guyette 等^[12]研究显示泪液中炎症因子的变化与某些眼表疾病有关,如睑板腺功能障碍、干眼等。因此推测 PANDO 患者睑板腺的缺失可能与泪液低渗透压导致眼表慢性炎症有关。但目前炎症在睑板腺缺失中的作用尚不确定,仍需进一步深入研究。

此外,PANDO 患者睑板腺的缺失还需要考虑泪膜补偿及反馈机制的作用。Arita 等^[13]已证明存在泪膜稳态机制,即机体通过增加泪液分泌量弥补脂质层的不足,以增加泪膜稳定性。马子伟等^[14]研究表明,鼻泪道阻塞患者逆行置管术前、术后与对照组睑板腺评分无明显差异,而手术成功后 LLT 明显高于术前及对照组,这可能也与术后泪液流出增加,通过泪膜补偿及反馈机制的作用使 LLT 增加以保证泪膜的稳定性有关。那么是否存在泪液量增加诱导反馈机制促进细胞凋亡和睑板腺体缺失,从而抑制脂质分泌并维持泪膜稳态还需要进一步深入研究。本研究纳入患者患眼的 LLT 并未随 TMH 的增加而出现相应地增加,并且其 NIBUT 也没有明显延长。分析认为单纯泪液量的增加可能并不能延长 NIBUT,使泪膜的稳定性增加。这也间接提示对于干眼患者,单纯补充泪液治疗并不能提高泪膜稳定性,相反地,过量的泪液补充是否会导致泪液渗透压降低,引起眼表炎症反应,对泪膜及眼表产生负面影响仍需进一步关注和研究。另有研究显示,20%的 PANDO 患者恢复和重建泪道通道后,可出现干眼症状和体征^[15],结合本研究结果,推测这可能与 PANDO 患者术前已存在睑板腺缺失、短 NIBUT 及眼表慢性炎症等干眼相关危险因素有关。

本研究中,纳入患者患眼鼻颞侧睫状眼红指数、颞侧结膜眼红指数均较健眼增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),这也提示 PANDO 可能引起患者眼表慢性炎症,而鼻侧结膜眼红指数及下睑板腺缺失率与健眼比较均无统计学差异。分析可能与泪液重力和动力学有关。泪液从产生区域流向位于下睑接近鼻侧内眦的泪点,促进泪液更新和去除眼表的代谢物,由于重力和动力学的原因,泪膜在球结膜及角膜表面的分布不均匀,下方和鼻侧泪液蓄积,其泪膜厚度较上方和颞侧厚,因此可能导致泪液中炎症因子的浓度和对眼表的保护滋润作用也不相同。

综上所述,PANDO 可能导致患者眼表炎症加重及上睑板腺缺失,对泪膜及眼表产生影响,损害眼表健康,因此此类患者泪膜及眼表情况也应得到更多关注。本研究的局限性在于样本量较少,未进一步对纳入患者术后的泪膜及眼表情况进行随访追踪,未能在细胞因子等分子生物学机制方面进行进一步检测。在今后的研究中,将进一步扩大样本量,加强对术后泪膜及眼表情况的随访追踪并且在发病机制方面进行更加深入的研究。

参考文献

- 1 于欣悦,陈荣新,梁轩伟.原发性获得性鼻泪管阻塞发病机制的研究进展. *眼科学报* 2021;36(11):921-927
- 2 Yuksel N, Mutlu M, Kilicarslan A, et al. Conjunctival cytologic features in patients with unilateral primary acquired nasolacrimal duct obstruction. *Int Ophthalmol* 2018;38(1):323-326
- 3 Chin J, Lam V, Chan R, et al. Comparative study of stenting and ostium packing in endoscopic dacryocystorhinostomy for primary acquired nasolacrimal duct obstruction. *Sci Rep* 2020;10(1):46
- 4 闫春妮,周堃,宋金鑫,等.青少年间歇性外斜视患者眼表状态分析. *中国斜视与小兒眼科杂志* 2021;29(4):11-14
- 5 李沙,张咏,吴文灿.内镜下泪囊鼻腔吻合术对泪液系统的影响. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2020;42(11):832-836

- 6 Alhammad FA, Edward DP, Alkatan HM, et al. The association of cosmetic-related lacrimal sac black deposits with primary-acquired nasolacrimal duct obstruction and dry eye disease. *Saudi J Ophthalmol* 2021;35(3):220-224
- 7 Jin HL, Zhang H. Changes in the meibomian glands in postmenopausal women with primary acquired nasolacrimal duct obstruction: a prospective study. *BMC Ophthalmol* 2023;23(1):48
- 8 Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1922-1929
- 9 Daniel Nelson J, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1930-1937
- 10 Lee JK, Kim TH. Changes in cytokines in tears after endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy for primary acquired nasolacrimal duct obstruction. *Eye* 2014;28(5):600-607
- 11 Ali MJ, Patnaik S, Kelkar N, et al. Alteration of tear cytokine expressions in primary acquired nasolacrimal duct obstruction - potential insights into the etiopathogenesis. *Curr Eye Res* 2020;45(4):435-439
- 12 Guyette N, Williams L, Tran MT, et al. Comparison of low-abundance biomarker levels in capillary-collected nonstimulated tears and washout tears of aqueous-deficient and normal patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(5):3729-3737
- 13 Arita R, Morishige N, Koh S, et al. Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: a multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology* 2015;122(5):925-933
- 14 马子伟,陈洪,杨卫华,等.鼻泪道阻塞患者逆行置管手术前后泪膜及睑板腺功能变化的临床研究. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2020;20(5):364-368
- 15 Kamao T, Takahashi N, Zheng XD, et al. Changes of visual symptoms and functions in patients with and without dry eye after lacrimal passage obstruction treatment. *Curr Eye Res* 2020;45(12):1590-1597