

## 泪囊炎发病相关免疫因素及其作用

李悦 综述 肖彩雯 审校

上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科 上海市眼眶病眼肿瘤重点实验室, 上海 200011

通信作者: 肖彩雯, Email: xiaocaiwen1855@shsmu.edu.cn

**【摘要】** 泪囊炎是眼科的常见病和多发病, 临床治疗主要是通过手术摒弃阻塞的鼻泪管, 在鼻腔内开放新的泪液引流通路。现阶段, 对其发病机制的认识十分有限, 目前观点认为有多种因素参与泪囊炎发病, 其中阻塞和感染因素发挥重要作用。近年研究发现泪道黏膜内存在泪道相关淋巴组织, 在泪囊炎发病过程中发生明显改变, 同时检测到泪囊炎患者与正常对照者泪液中细胞因子水平具有显著差别, 以及泪道对置入硅胶管存在类似免疫排斥反应, 均提示免疫因素参与泪囊炎的发病。因此, 本文就泪道相关淋巴组织、细胞因子、泪道置管后局部组织及细胞因子的变化等对泪囊炎发病中免疫组织及大分子物质的改变进行综述, 分析免疫因素在泪囊炎病程中发生的变化及其潜在作用和泪囊炎可能的发病机制, 以期对泪囊炎的临床诊治提供新的思路。

**【关键词】** 泪囊炎/病因; 免疫因素; 细胞因子; 发病机制; 泪道相关淋巴组织

**基金项目:** 上海申康医院发展中心临床科技创新项目 (SHDC12016223)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191209-00531

### Immune factors in the pathogenesis of dacryocystitis and their roles

Li Yue, Xiao Caiwen

Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Orbital Diseases and Ocular Oncology, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Xiao Caiwen, Email: xiaocaiwen1855@shsmu.edu.cn

**【Abstract】** Dacryocystitis is a common ophthalmic disease, and the main treatment of it is to abandon the obstructed nasolacrimal duct and create a new lacrimal drainage pathway through implanting a tube. For now, its pathogenesis is understood very limitedly. It is widely accepted that many factors take part in its occurrence, among which obstruction and infection play important roles. Recent researches have shown that there is lacrimal drainage-associated lymphoid tissue (LDALT) which changes remarkably in dacryocystitis, and significant differences in cytokines expression levels in tears between dacryocystitis patients and normal control have been found. In addition, the lacrimal duct has reactions similar to immune rejection to the silicone tube. All of these indicate that immune factors participate in the pathogenesis of dacryocystitis. Changes of immune tissue and macromolecular substances including the LDALT, cytokines, local tissue and cytokines after tube implantation were reviewed to analyze the changes and possible roles of immune factors in the pathogenesis of dacryocystitis.

**【Key words】** Dacryocystitis/etiology; Immune factors; Cytokines; Pathogenesis; Lacrimal drainage-associated lymphoid tissue

**Fund program:** Clinical Research Plan of SHDC (SHDC12016223)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191209-00531

泪囊炎是眼科的常见病和多发病, 可出现溢泪、溢脓症状, 严重影响患者的生活质量。以往研究表明, 泪囊炎发病是一个多因素参与的过程, 其中阻塞及感染发挥重要作用<sup>[1-5]</sup>。目前关于泪囊炎发病机制存在多种假说, 有观点认为泪囊炎发生可能受局部激素调控。泪囊炎多发于围绝经期女性, 且正常人泪囊和鼻泪管上皮及黏膜腺体中存在泌乳素、雌激素 $\alpha$ 、雌激素 $\beta$ 等多种性激素受体, 在泪囊炎发生时这些受体数量锐减,

甚至消失<sup>[6-7]</sup>。有研究认为泪囊及鼻泪管上皮被覆的微绒毛提示泪道对泪液成分具有重吸收功能, 重吸收障碍所导致的泪液成分异常可能是造成鼻泪道阻塞的原因之一<sup>[8]</sup>。此外, 还有观点认为泪道的开放程度受鼻泪管外包绕的类似海绵体血管丛结构的调节, 这一机制与泪道阻塞相关<sup>[9]</sup>。近年来, 许多研究开始关注泪囊炎发病过程中免疫组织、细胞及相关大分子物质的变化, 并推测免疫紊乱可能是泪囊炎发病机制之一。本文从

泪道相关淋巴组织 (lacrimonal drainage-associated lymphoid tissue, LDALT)、细胞因子、泪道置管后局部组织及细胞因子的变化等方面就泪囊炎发病中免疫组织及大分子物质的改变进行综述。

## 1 泪道相关淋巴组织

LDALT 这一概念最早由 Knop 等<sup>[10]</sup>在 2001 年提出,用来详细描述位于泪道的黏膜相关淋巴组织。LDALT 既包括黏膜层和上皮细胞,也包括启动和行使免疫应答的黏膜下固有层中各种散在的免疫细胞和一些器官化的淋巴组织及相关腺体。泪道上皮依靠顶端紧密连接形成密封结构,其表面有黏蛋白、三叶因子家族等抗菌多肽及蛋白等形成黏膜屏障<sup>[11-13]</sup>。杯状细胞和大量黏膜免疫系统的特征性细胞“上皮内淋巴细胞”分布于上皮细胞间,上皮基底层有树突状细胞和效应 T 细胞等免疫细胞<sup>[12]</sup>。固有层也分布有各种免疫细胞,包括淋巴细胞、树突状细胞、肥大细胞和浆细胞,还分散着非包囊化但呈现器官化的淋巴组织。沟通血液循环和淋巴循环的高内皮微静脉也分布于固有层,骨髓来源的多种免疫细胞随血流经高内皮微静脉进入组织<sup>[14]</sup>。另外,上皮和固有层中还存在着许多来源于血流或由局部细胞代谢产生的细胞因子和趋化因子等大分子物质<sup>[15]</sup>。

依据淋巴细胞分布模式,LDALT 分为器官化的淋巴组织和弥散淋巴组织 2 种类型。器官化淋巴组织由大量未受抗原刺激的初始 B 细胞聚集而成,其旁有滤泡旁 T 细胞带。弥散淋巴组织主要由分化后的可以抵御抗原的效应细胞,如 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞/细胞毒细胞及浆细胞等效应细胞组成,散在分布于泪道上皮及固有层内<sup>[10]</sup>。

LDALT 在泪道局部免疫中发挥重要的作用。泪道上皮通过上皮细胞顶端紧密连接构成阻止微生物入侵的第一道屏障,这个机械屏障被具有黏附特性的表面黏蛋白层和相关的抗菌多肽及蛋白进一步加固,并在信息交流和传递以及免疫反应中发挥作用<sup>[11]</sup>。由血流转运至此或局部代谢产生的细胞因子、趋化因子、免疫球蛋白和抗菌肽等也参与细胞间信息传递及免疫保护<sup>[16]</sup>。这些大分子的产生由上皮细胞表面的受体调节,如 Toll 样受体<sup>[17]</sup>。泪道中的抗原经一种特殊的滤泡相关上皮获取并被递呈至器官化淋巴组织。器官化淋巴组织受抗原刺激后增生形成生发中心,滤泡中的 B 细胞分化成浆细胞,滤泡旁 T 细胞分化成不同亚型的效应 T 细胞。从功能上来说,器官化淋巴组织代表了黏膜免疫的传入端。弥散淋巴组织主要由 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞/细胞毒性 T 细胞及浆细胞等组成。CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞/细胞毒细胞通过直接的细胞毒作用杀伤细胞,浆细胞通过分泌免疫球蛋白间接抵御抗原。总体来看,弥散淋巴组织主要由可以抵御抗原的效应细胞组成,因此它被称为黏膜免疫的传出端<sup>[12]</sup>。

除在泪道局部发挥作用外,LDALT 和结膜相关淋巴组织、泪腺相关淋巴组织共同构成了一个维持眼表免疫完整性的结构和功能整体,即眼部相关淋巴组织 (eye-associated lymphoid tissue, EALT)<sup>[18]</sup>。EALT 是机体黏膜免疫系统又一新的组成部分,其各部分之间在不同层面相互联系:(1)从泪腺、副泪腺、结

膜至泪道排出系统,淋巴组织在结构上具有连续性;(2)整个眼表黏膜系统共享以泪液为代表的腔内液体,因此具有同样的可溶性保护因子及抗原<sup>[12]</sup>; (3) LDALT 通过泪液、淋巴细胞再循环以及神经反射弧和泪腺、结膜及鼻腔黏膜组成功能单位,在维持眼表稳态中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。因此,当眼表局部上皮完整性遭到破坏时,LDALT 可能发生紊乱,并进一步参与泪囊炎的发生。

## 2 泪囊炎发病中 LDALT 发生的改变

泪囊炎发病过程中,LDALT 发生一系列变化。首先,泪囊炎组织中上皮完整性遭到破坏。兔泪囊炎动物模型的研究发现,接种金黄色葡萄球菌后 1 个月,泪囊上皮及固有层内可见多种炎性细胞浸润,许多上皮细胞坏死脱落;接种后 3 个月,炎性细胞浸润及上皮细胞坏死脱落减轻<sup>[20]</sup>。另一用自凝树脂诱导兔泪囊炎的实验也发现,自凝树脂置入后 2 周,泪囊黏膜上皮坏死脱落,上皮层炎性细胞浸润,至第 4 周上皮显著增生形成乳头状突起;置入后 16 周,正常黏膜上皮的复层结构消失,鳞状上皮化生,固有层结缔组织纤维化<sup>[21-22]</sup>,该模型也说明病原微生物感染并非泪囊炎发病的必要因素。对慢性泪囊炎患者泪囊标本的组织病理学观察表明,泪囊黏膜的上皮细胞表现为不同程度的脱落、丢失,从部分脱落至上皮基质的完全暴露,也有少量组织表现出上皮细胞的增生,甚至鳞状化生<sup>[23-24]</sup>。研究发现,在慢性泪囊炎患者中,泪囊存在着广泛上皮增厚和一些化生改变<sup>[19,21]</sup>。其次,器官化淋巴组织和弥散淋巴组织在泪囊炎标本中也有相应变化。兔泪囊炎动物模型中发现,泪囊炎形成早期,泪囊上皮层及固有层中有大量浆细胞、T 淋巴细胞等炎性细胞浸润,固有层中出现器官化淋巴组织,且由于炎性细胞浸润而致固有层增厚。随泪囊炎进展至 3 个月以后,上皮中炎性细胞浸润减轻,滤泡相关上皮恢复完整性<sup>[20-21]</sup>。人慢性泪囊炎中,LDALT 以弥散型为主,多出现浆细胞浸润,部分泪囊组织中存在淋巴滤泡,其中大部分为具有生发中心的次级淋巴滤泡,伴有杯状细胞增多及淋巴管扩张等改变,表明慢性泪囊炎中 LDALT 具备良好的免疫应答<sup>[19]</sup>。另外,对泪囊炎患者泪囊黏膜 T、B 淋巴细胞的检测分析发现,泪囊炎患者的泪囊黏膜中存在各型淋巴细胞浸润,在淋巴细胞亚群中 CD4<sup>+</sup> T 细胞明显增多,在 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群的检测分析中,Th1 细胞亚群比 Th2 细胞亚群占优势,提示在慢性泪囊炎中 Th1 细胞较 Th2 细胞活跃<sup>[23]</sup>。

这些研究表明泪囊炎发病往往伴有上皮结构的破坏,通常是先剥脱继而出现上皮增厚及鳞状上皮化生。上皮结构破坏将导致泪道局部抵御抗原侵入的屏障缺失,环境中的多种抗原进而侵入上皮下并激活 LDALT 引发一系列免疫应答,导致上皮及固有层中炎性细胞浸润,弥散淋巴组织和器官化淋巴组织数量和分布发生改变,T 细胞亚群分布也呈现出以 Th1 细胞为优势的明显变化。提示免疫紊乱参与泪囊炎发病。

## 3 泪囊炎发病中泪液细胞因子的变化

泪囊炎患者因泪道阻塞致使细胞因子不能顺利下行至鼻

腔,受阻于泪道,可通过泪小点部分返流至眼表。因此,此时检测泪液中细胞因子水平可一定程度反映出泪道细胞因子的水平及变化。研究表明,泪囊炎患者和正常对照泪液中辅助性 T 细胞 (T helper, Th) 1 及 Th2 相关细胞因子白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8)、 $\gamma$  干扰素和 IL-4 的表达存在差异,提示这 3 种细胞因子可能与泪囊炎发病相关<sup>[23]</sup>。Lee 等<sup>[25]</sup>研究发现,成人泪道阻塞患者患眼泪液中大多数炎性细胞因子,包括 IL-2、IL-6、IL-10、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2),较正常眼浓度显著升高。一方面可能是由于炎性因子随泪水清除障碍导致的<sup>[26]</sup>;另一方面,病理状态下,LDALT 可能会异常产生细胞因子,改变泪液的细胞因子谱。上述患者行鼻腔泪囊吻合术撤管后术眼中的细胞因子迅速降至对照侧水平<sup>[25]</sup>。IL-10 作为一种下调 Th1 细胞免疫的抗炎因子<sup>[27]</sup>,只在泪道阻塞的一侧泪液中出现,且在术后 2 个月迅速降至无法检出的水平,这表明 IL-10 可能作为成人泪道阻塞的一种生物标志物;并且,在术后一些炎性因子,如 IL-2 水平仍很高时,IL-10 浓度已迅速下降,提示 IL-10 的作用可能不仅是对其余炎性因子水平升高的代偿,还参与与鼻泪管阻塞的发病过程<sup>[25]</sup>。术后复发的患者泪液中转化生长因子  $\beta$ 2 (transforming growth factor- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 2) 和 FGF-2 水平明显高于手术成功者<sup>[25]</sup>。术后 2 个月时,泪液中 TGF- $\beta$ 2 浓度明显升高,且伤口纤维化往往在术后 2 周达高峰,提示 FGF-2 和 TGF- $\beta$ 2 可能参与了泪道术后损伤修复过程中的组织纤维化<sup>[28-29]</sup>。上述研究表明,泪囊炎泪道阻塞患者存在局部细胞因子水平的异常,其可能通过进一步调节免疫细胞活性,产生多种免疫效应和激酶造成组织的破坏,或通过参与纤维化过程与术后瘢痕化及复发有关。这些异常的细胞因子与泪囊炎发病之间的具体联系仍需进一步探讨。

先天性鼻泪管阻塞是儿童泪道阻塞的常见原因<sup>[30]</sup>。研究表明,先天性鼻泪管阻塞患眼泪液中 IL-6 水平显著高于对照侧,而在手术治疗后显著下降<sup>[31]</sup>,表明 IL-6 可作为小儿泪道阻塞的生物标志物。IL-6 是一种由活化的 T 细胞和成纤维细胞产生的细胞因子,参与宿主抗菌防御过程。同时,IL-6 通过反式信号传导驱动 STAT3 依赖性途径,激活 TGF- $\beta$  信号通路,通过 Gremlin 蛋白促进 SMAD3 活化和纤维化,参与组织损伤后的纤维化过程及急性炎症的慢性化<sup>[32]</sup>。先天性鼻泪管阻塞患者泪液中 IL-6 浓度升高可能提示继发炎症,如泪囊炎出现。IL-6 参与急性炎症的反复发作,改变急性炎症的快速自限性,加重组织损伤并导致纤维化<sup>[33]</sup>。该研究提示泪液中高水平的 IL-6 使泪道的急性炎症进入到一种慢性促纤维化状态,最终引起小儿泪道阻塞患者严重的炎症及纤维化。在成年人中,往往是先出现泪道处的慢性炎症及继发纤维化,再导致泪道阻塞形成。这一机制的不同也可能导致了成人与小儿泪道阻塞患者泪液中细胞因子成分的不同。

#### 4 泪囊炎患者术后泪道组织针对留置硅胶管的变化

外来置入的人工替代物包括各种人工替代器官,如角膜假体等,作为一种外源性物质,会引起机体产生一定的免疫排斥

反应<sup>[34-35]</sup>。研究发现,泪道对置入的硅胶管道也存在着类似的排斥反应<sup>[36]</sup>。内窥镜下泪囊造口 (吻合) 术 (endoscopic dacryocystorhinostomy, En-DCR) 是治疗鼻泪管阻塞及泪囊炎的常用手术方式,部分研究者认为 En-DCR 术后常规留置硅胶管可提高术后鼻泪管再通率<sup>[37]</sup>。但近年来,En-DCR 术后是否需要泪道置管引起了一些争议。硅胶管置入术重建并维持了泪道通畅性,然而,部分研究中其成功率并不高于常规 En-DCR,甚至比常规 En-DCR 低<sup>[38-39]</sup>,可能因为硅胶管置入术后的异物性肉芽肿形成及由肉芽肿形成引发的一系列并发症,该过程需要大量淋巴细胞、巨噬细胞及成纤维细胞的参与。Mimura 等<sup>[36]</sup>研究也表明,在原发性获得性泪道阻塞患者实施泪道硅胶管植入术后,10.6% 的患者在硅胶管仍存在时出现肉芽组织形成及瘙痒感,术后注射泼尼松则可控制炎症;术后肉芽组织形成与原始阻塞部位和手术过程无关,且并未合并感染,因此,对异物的变态反应可能是硅胶管置入术后肉芽组织形成的关键原因。此外, Lee 等<sup>[25]</sup>研究证实,成人鼻泪管阻塞患者术前患眼泪液中大多数炎性细胞因子,包括 IL-2、IL-6、IL-10、VEGF、FGF-2 等浓度升高;En-DCR 术后,患眼泪液中大部分炎性细胞因子,包括 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、VEGF 和 FGF-2 水平仍高于对侧眼,而在硅胶支架移除后,患眼泪液中细胞因子则迅速降至对照侧水平<sup>[25]</sup>。这也提示 LDALT 对异物,如硅胶支架产生免疫反应,致使炎性细胞因子表达水平明显上升;若硅胶管未被及时撤除,免疫反应进一步持续,导致纤维化、瘢痕及肉芽肿形成,使吻合口形成不佳,可能会导致泪囊炎的复发<sup>[39]</sup>。

上述现象表明,LDALT 能对外界抗原刺激产生免疫应答,这种应答可能会造成泪道阻塞,导致泪道置管后泪囊炎复发。

#### 5 小结与展望

与肠道和鼻黏膜一样,泪道内同样存在局部的黏膜相关淋巴组织 LDALT。LDALT 在结构及功能上与结膜相关淋巴组织、泪腺相关淋巴组织相延续,组成眼部相关淋巴组织 EALT,并通过泪液的流动与眼表结构共享抗原及免疫相关因子,共同维持眼表稳态。当上皮破坏、LDALT 功能紊乱时可能诱发相关眼科疾病。LDALT 及多种细胞因子在泪囊炎发病中发生显著变化,提示 LDALT 结构和功能的破坏及随之产生的多种细胞因子参与的一系列免疫应答可能是泪囊炎发生的关键因素。目前针对泪囊炎发病机制的研究揭示免疫调控将为泪囊炎的治疗开辟新的思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Heichel J, Bredehorn-Mayr T, Struck HG. Congenital nasolacrimal duct obstruction from an ophthalmologist's point of view: causes, diagnosis and staged therapeutic concept [J]. HNO, 2016, 64 (6): 367-375. DOI: 10.1007/s00106-016-0124-z.
- [2] Chung SY, Rafailov L, Turbin RE, et al. The microbiologic profile of dacryocystitis [J]. Orbit, 2019, 38 (1): 72-78. DOI: 10.1080/01676830.2018.1466901.
- [3] Assefa Y, Moges F, Endris M, et al. Bacteriological profile and drug susceptibility patterns in dacryocystitis patients attending Gondar University Teaching Hospital, Northwest Ethiopia [J/OL]. BMC



- Ophthalmol, 2015, 15 : 34 [2021-07-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25880996/>. DOI: 10.1186/s12886-015-0016-0.
- [4] Pornpanich K, Luemsamran P, Leelaporn A, et al. Microbiology of primary acquired nasolacrimal duct obstruction: simple epiphora, acute dacryocystitis, and chronic dacryocystitis [J]. Clin Ophthalmol, 2016, 10 : 337-342. DOI: 10.2147/OPHT.S100280.
- [5] Pinar-Sueiro S, Sota M, Lerchundi TX, et al. Dacryocystitis: systematic approach to diagnosis and therapy [J/OL]. Curr Infect Dis Rep, 2012 [2021-07-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22286338/>. DOI: 10.1007/s11908-012-0238-8.
- [6] Ali MJ, Paulsen F. Prolactin and prolactin-inducible protein (PIP) in the pathogenesis of primary acquired nasolacrimal duct obstruction (PANDO) [J]. Med Hypotheses, 2019, 125 : 137-138. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.02.051.
- [7] Ali MJ, Schicht M, Paulsen F. Qualitative hormonal profiling of the lacrimal drainage system: potential insights into the etiopathogenesis of primary acquired nasolacrimal duct obstruction [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2017, 33(5) : 381-388. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000962.
- [8] Paulsen F, Thale A, Kohla G, et al. Functional anatomy of human lacrimal duct epithelium [J]. Anat Embryol (Berl), 1998, 198(1) : 1-12. DOI: 10.1007/s004290050160.
- [9] Paulsen F. Anatomy and physiology of efferent tear ducts [J]. Ophthalmologie, 2008, 105(4) : 339-345. DOI: 10.1007/s00347-008-1735-x.
- [10] Knop E, Knop N. Lacrimal drainage-associated lymphoid tissue (LDALT): a part of the human mucosal immune system [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(3) : 566-574.
- [11] Guzman-Aranguiz A, Argüeso P. Structure and biological roles of mucin-type O-glycans at the ocular surface [J]. Ocul Surf, 2010, 8(1) : 8-17. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70213-6.
- [12] Knop N, Knop E. Regulation of the inflammatory component in chronic dry eye disease by the eye-associated lymphoid tissue (EALT) [J]. Dev Ophthalmol, 2010, 45 : 23-39. DOI: 10.1159/000315017.
- [13] Paulsen F, Corfield A, Hinz M, et al. Tear outflow. Impact of mucins and TFF-peptides [J]. Ophthalmologie, 2004, 101(1) : 19-24. DOI: 10.1007/s00347-003-0842-y.
- [14] Brandtzaeg P, Pabst R. Let's go mucosal: communication on slippery ground [J]. Trends Immunol, 2004, 25(11) : 570-577. DOI: 10.1016/j.it.2004.09.005.
- [15] Sack RA, Conradi L, Krumholz D, et al. Membrane array characterization of 80 chemokines, cytokines, and growth factors in open- and closed-eye tears: angiogenin and other defense system constituents [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(4) : 1228-1238. DOI: 10.1167/iovs.04-0760.
- [16] Kugadas A, Wright Q, Geddes-McAlister J, et al. Role of microbiota in strengthening ocular mucosal barrier function through secretory IgA [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(11) : 4593-4600. DOI: 10.1167/iovs.17-22119.
- [17] Pearlman E, Johnson A, Adhikary G, et al. Toll-like receptors at the ocular surface [J]. Ocul Surf, 2008, 6(3) : 108-116. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70279-3.
- [18] Knop E, Knop N. Eye-associated lymphoid tissue (EALT) is continuously spread throughout the ocular surface from the lacrimal gland to the lacrimal drainage system [J]. Ophthalmologie, 2003, 100(11) : 929-942. DOI: 10.1007/s00347-003-0936-6.
- [19] Ali MJ, Mulay K, Pujari A, et al. Derangements of lacrimal drainage-associated lymphoid tissue (LDALT) in human chronic dacryocystitis [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2013, 21(6) : 417-423. DOI: 10.3109/09273948.2013.797473.
- [20] Ishikawa M, Kubo M, Maeda S, et al. Structural changes in the lacrimal sac epithelium and associated lymphoid tissue during experimental dacryocystitis [J]. Clin Ophthalmol, 2011, 5 : 1567-1574. DOI: 10.2147/OPHT.S26048.
- [21] 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 [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018, 256(11) : 2103-2112. DOI: 10.1007/s00417-018-4129-z.
- [22] Hou K, Ai T, Liu R, et al. Modeling chronic dacryocystitis in rabbits by nasolacrimal duct obstruction with self-curing resin [J/OL]. J Ophthalmol, 2017, 2017 : 3438041 [2021-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28717520/>. DOI: 10.1155/2017/3438041.
- [23] Yang X, Wang L, Li L, et al. The imbalance of lymphocyte subsets and cytokines: potential immunologic insights into the pathogenesis of chronic dacryocystitis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(5) : 1802-1809. DOI: 10.1167/iovs.17-23660.
- [24] Mito H, Takahashi Y, Nakano T, et al. Consecutive microscopic anatomical characteristics of the lacrimal sac and nasolacrimal duct: cases with or without inflammation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(8) : 5233-5237. DOI: 10.1167/iovs.14-14449.
- [25] Lee JK, Kim TH. Changes in cytokines in tears after endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy for primary acquired nasolacrimal duct obstruction [J]. Eye (Lond), 2014, 28(5) : 600-607. DOI: 10.1038/eye.2014.33.
- [26] Prabhasawat P, Tseng SC. Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation [J]. Br J Ophthalmol, 1998, 82(6) : 666-675. DOI: 10.1136/bjo.82.6.666.
- [27] Hos D, Bucher F, Regenfuss B, et al. IL-10 indirectly regulates corneal lymphangiogenesis and resolution of inflammation via macrophages [J]. Am J Pathol, 2016, 186(1) : 159-171. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.09.012.
- [28] Kinoda J, Ishihara M, Nakamura S, et al. Protective effect of FGF-2 and low-molecular-weight heparin/protamine nanoparticles on radiation-induced healing-impaired wound repair in rats [J]. J Radiat Res, 2018, 59(1) : 27-34. DOI: 10.1093/jrr/rrx044.
- [29] Futakuchi A, Inoue T, Wei FY, et al. YAP/TAZ are essential for TGF- $\beta$ 2-mediated conjunctival fibrosis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(7) : 3069-3078. DOI: 10.1167/iovs.18-24258.
- [30] Vagge A, Ferro Desideri L, Nucci P, et al. Congenital nasolacrimal duct obstruction (CNLDO): a review [J/OL]. Diseases, 2018, 6(4) : 96 [2021-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30360371/>. DOI: 10.3390/diseases6040096.
- [31] Matsumura N, Goto S, Uchio E, et al. Cytokine profiles of tear fluid from patients with pediatric lacrimal duct obstruction [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(1) : 252-256. DOI: 10.1167/iovs.16-20717.
- [32] O'Reilly S, Ciechomska M, Cant R, et al. Interleukin-6 (IL-6) trans signaling drives a STAT3-dependent pathway that leads to hyperactive transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling promoting SMAD3 activation and fibrosis via Gremlin protein [J]. J Biol Chem, 2014, 289(14) : 9952-9960. DOI: 10.1074/jbc.M113.545822.
- [33] Fielding CA, Jones GW, McLoughlin RM, et al. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation [J]. Immunity, 2014, 40(1) : 40-50. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.10.022.
- [34] Hou JH, de la Cruz J, Djalilian AR. Outcomes of Boston keratoprosthesis implantation for failed keratoplasty after keratolimbal allograft [J]. Cornea, 2012, 31(12) : 1432-1435. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823e2ac6.
- [35] Sejpal K, Yu F, Aldave AJ. The Boston keratoprosthesis in the management of corneal limbal stem cell deficiency [J]. Cornea, 2011, 30(11) : 1187-1194. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182114467.
- [36] Mimura M, Ueki M, Oku H, et al. Evaluation of granulation tissue formation in lacrimal duct post silicone intubation and its successful management by injection of prednisolone acetate ointment into the lacrimal duct [J]. Jpn J Ophthalmol, 2016, 60(4) : 280-285. DOI: 10.1007/s10384-016-0446-0.
- [37] Baek JS, Jeong SH, Lee JH, et al. Cause and management of patients with failed endonasal dacryocystorhinostomy [J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2017, 10(1) : 85-90. DOI: 10.21053/ceo.2016.00192.
- [38] Kang MG, Shim WS, Shin DK, et al. A systematic review of benefit of silicone intubation in endoscopic dacryocystorhinostomy [J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2018, 11(2) : 81-88. DOI: 10.21053/ceo.2018.00031.
- [39] Longari F, Dehgani Mobaraki P, Ricci AL, et al. Endoscopic dacryocystorhinostomy with and without silicone intubation: 4 years retrospective study [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(8) : 2079-2084. DOI: 10.1007/s00405-015-3876-2.

(收稿日期:2021-06-27 修回日期:2021-12-23)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

