

双泪小管式人工泪管置入术治疗化疗后继发泪道阻塞的手术时机与疗效

王 茜

引用:王茜. 双泪小管式人工泪管置入术治疗化疗后继发泪道阻塞的手术时机与疗效. 国际眼科杂志 2020;20(2):362-365

基金项目:湖州市科学技术局基金项目(No.2017GYB50)

作者单位:(313000)中国浙江省湖州市中心医院眼科

作者简介:王茜,毕业于温州医科大学,本科,主治医师,研究方向:泪器病、眼底病。

通讯作者:王茜. 13656723475@163.com

收稿日期:2019-07-15 修回日期:2019-12-16

摘要

目的:探讨双泪小管式人工泪管置入术治疗化疗后继发泪道阻塞的手术时机与疗效。

方法:回顾性分析我院2015-07/2018-04因化疗继发泪道阻塞行双泪小管式人工泪管置入术患者50例100眼,按手术日距首次化疗开始日时间分为3组,第1组 ≤ 180 d(24眼),第2组 $>180 \sim <360$ d(36眼),第3组 ≥ 360 d(40眼)。术后所有患者至少随访12mo,记录术后疗效。

结果:术后12mo判定疗效,第1组、第2组、第3组患者手术有效率分别为83.3%、61.1%和30.0%,随着手术干预时间的推迟,手术有效率明显降低($\chi^2 = 18.322, P < 0.01$)。

结论:恶性肿瘤患者接受5-氟尿嘧啶(5-FU)、替吉奥(S-1)或多烯紫杉醇药物化疗后所继发的泪道阻塞,早期诊断和手术干预,对提高手术成功率有明确意义。

关键词:人工泪管;化疗;泪道阻塞;手术时机;疗效

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.41

Analysis of the effectiveness and surgical timing for the treatment of lacrimal duct obstruction secondary to chemotherapy by bicanalicular stent intubation

Qian Wang

Foundation item: Huzhou Science and Technology Bureau Foundation Project(No.2017GYB50)

Department of Ophthalmology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qian Wang. Department of Ophthalmology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. 13656723475@163.com

Received:2019-07-15 Accepted:2019-12-16

Abstract

• AIM: To evaluate the effectiveness and surgical timing

for the treatment of lacrimal duct obstruction secondary to chemotherapy by bicanalicular stent intubation.

• METHODS: A retrospective analysis was performed on 50 patients of 100 eyes who underwent bicanalicular stent intubation from July 2015 to April 2018 in our hospital, all the patients were suffered from lacrimal duct obstruction secondary to chemotherapy. They were divided into three groups according to the length of time between the date of surgery and the date of first chemotherapy. All patients were followed for at least 12mo post-operation. Ophthalmic physical examinations and lacrimal duct irrigations were recorded.

• RESULTS: Evaluating the effectiveness 12mo after surgery. The efficiency of group 1, group 2 and group 3 were 83.3%, 61.1%, 30.0%, respectively. With the delay of surgical intervention, the efficiency decreased significantly, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 18.322, P < 0.01$).

• CONCLUSION: Early diagnosis and surgical intervention of lacrimal duct obstruction secondary to chemotherapy with 5-FU, S-1 or docetaxel in patients with malignant tumors are of great significance to improve the success rate of surgery.

• KEYWORDS: bicanalicular stent intubation; chemotherapy; lacrimal duct obstruction; surgical timing; effectiveness

Citation: Wang Q. Analysis of the effectiveness and surgical timing for the treatment of lacrimal duct obstruction secondary to chemotherapy by bicanalicular stent intubation. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(2):362-365

0 引言

泪道阻塞是眼科的常见病、多发病^[1],症状主要为溢泪,易发展为急慢性泪囊炎,对患者的生活和工作造成极大的影响。目前,泪道置管术、鼻腔泪囊吻合术(dacryocystorhinostomy, DCR)、内窥镜下泪囊鼻腔吻合术(endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy, EE-DCR)、结膜泪囊鼻腔吻合术(conjunctivodacryocystorhinostomy, CDCR)等手术方式治疗泪道阻塞疾病已较为成熟。其中,泪道置管术治疗机制是应用引流管对泪囊和泪道阻塞部位进行支撑、隔离、扩张和引流,结合泪道药液冲洗、泪道内注药等综合治疗,为泪道的自我康复创造良好环境并赢得时间,待炎性阻塞的泪道修复成为通畅的生理泪道后,取出置入的引流管,其不损伤和改变生理泪道的解剖结构,不改变泪液排出路径^[2]。临床上可见部分患者泪道阻塞为化疗后继发,据文献报道^[3-4],全身应用5-氟尿嘧啶(5-FU)和多烯紫杉醇能引起鼻泪管阻塞以及泪点和泪

表1 患者使用的与泪道阻塞相关抗肿瘤药物及其原发病

性别	多西紫杉醇			5-FU		S-1	合计
	胃癌	乳腺癌	前列腺癌	乳腺癌	结肠癌	胃癌	
男	3	0	7	0	4	12	26
女	5	5	0	3	2	9	24
合计		20		9		21	50

小管狭窄与阻塞。本研究对我院使用抗肿瘤药物 5-FU、替吉奥(S-1)或多烯紫杉醇化疗后继发泪道阻塞的 50 例 100 眼患者进行观察,从而分析双泪小管式人工泪管置入术治疗化疗后继发泪道阻塞的手术时机与疗效。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析。收集 2015-07/2018-04 我院眼科因溢泪就诊并诊断为化疗后继发泪道阻塞患者 50 例 100 眼,其中男 26 例,女 24 例;年龄 39~89(平均 65.64±11.23)岁,原发肿瘤为胃癌、乳腺癌、前列腺癌或结肠癌(表 1),所有患者均为双眼发病。按手术日距首次化疗开始日时间分为 3 组,第 1 组 ≤180d(24 眼),平均年龄 66.58±10.54 岁,上泪道系统阻塞或狭窄 12 眼,下泪道系统阻塞或狭窄 3 眼,上下泪道系统合并阻塞或狭窄 9 眼;第 2 组 >180~<360d(36 眼),平均年龄 63.50±12.37 岁,上泪道系统阻塞或狭窄 17 眼,下泪道系统阻塞或狭窄 4 眼,上下泪道系统合并阻塞或狭窄 15 眼;第 3 组 ≥360d(40 眼),平均年龄 67.00±10.81 岁,上泪道系统阻塞或狭窄 20 眼,下泪道系统阻塞或狭窄 6 眼,上下泪道系统合并阻塞或狭窄 14 眼。三组患者年龄、阻塞情况比较,差异无统计学意义($F=0.506, P=0.606; \chi^2=0.486, P=0.975$)。本研究经医院伦理委员会批准,经患者或者其家属同意,并签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1)在我科确诊为化疗后继发泪道阻塞患者,手术干预前已完成或在拔管前的随访期间完成预定化疗方案;(2)因恶性肿瘤接受化疗,方案中使用多西紫杉醇、5-FU 或 S-1 抗肿瘤药物。

1.1.2 排除标准 合并急、慢性泪囊炎患者,既往有泪道疾病史及手术史、面部外伤史患者,合并睑内外翻、球结膜松弛、泪阜肥大等影响泪液引流疾病的患者,合并严重鼻部疾病如鼻中隔严重偏曲、鼻息肉等患者,因恶性肿瘤全身情况较差无法耐受手术或术后无法规律复查的患者。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 三组患者均行双泪小管式人工泪管置入术。手术予 20g/L 利多卡因注射液做眶下、滑车下神经阻滞麻醉,盐酸丙美卡因滴眼液眼表和鼻腔黏膜表面麻醉,盐酸羟甲基唑啉喷雾剂喷雾收缩鼻黏膜。手术使用双泪小管式人工泪管。患者去枕仰卧位,常规消毒铺巾麻醉后,泪点扩张器扩张泪点,将带记忆钢丝的 9 号泪道探针经下泪点探通泪道,导丝从前鼻孔伸出(部分患者需鼻内窥镜下引导),牵引硅胶人工泪管逆行进入鼻泪道,从下泪点穿出。同样方法引导 4-0 涤纶编织线由上泪点穿出。将编织线与经下泪点穿出的硅胶人工泪管牵引线连接,经上泪点下行。硅胶管两端于前鼻孔处保持一定张力打结后推入鼻前庭。存在泪小管、泪总管阻塞的患者使用泪道内窥镜系统辅助手术,利用其微钻钻切疏通阻塞部位。双眼手术操作步骤相同。术后使用左氧氟沙星滴眼

表2 三组患者术后 1a 的疗效

组别	有效		无效	合计	有效率(%)
	治愈	好转			
第 1 组	14	6	4	24	83.3
第 2 组	18	4	14	36	61.1
第 3 组	10	2	28	40	30.0
合计	42	12	46	100	54.0

注:第 1 组:≤180d;第 2 组:>180~<360d;第 3 组:≥360d。

液、氟米龙滴眼液 4 次/d,点眼 2wk;生理盐水、左氧氟沙星滴眼液、妥布霉素地塞米松滴眼液冲洗泪道,1 次/wk,持续 4wk;之后每月复查冲洗泪道直至术后 6mo 拔管。手术和操作由同一熟练掌握泪道内窥镜操作和泪道置管手术的医师完成。

1.2.2 术后随访 手术治疗后均进行至少 12mo 的随访,术后 6mo 拔管,每次复查均予裂隙灯下眼表检查及泪道的冲洗或探通检查(拔管前使用 7 号冲洗型探通针头,拔管后使用 9 号冲洗型探通针头)并登记记录。术后 12mo 根据以下标准判断疗效:(1)治愈:患者溢泪等相关症状消失,冲洗泪道通畅,荧光素钠试验能从结膜囊流入下鼻道;(2)好转:仍有溢泪等症状但明显减轻,冲洗泪道通畅,荧光素染色消失试验延迟;(3)无效:症状无缓解,冲洗泪道不通。有效:治愈和好转均视为手术成功,合并计为有效^[5]。

统计学分析:采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者随访过程中,均未见泪点撕裂、泪点肉芽肿等严重手术并发症,术后 12mo 根据标准判定疗效,第 1 组、第 2 组、第 3 组患者手术有效率分别为 83.3%、61.1% 和 30.0%(表 2),随着手术干预时间的推迟,手术有效率明显降低,差异有统计学意义($\chi^2=18.322, P<0.01$)。

所有患者中,使用抗肿瘤药物多西紫杉醇、S-1、5-FU 患者手术有效率分别为 52.5%(12 例 21 眼),50.0%(15 例 21 眼),66.7%(6 例 12 眼),差异无统计学意义($\chi^2=1.469, P=0.480$)。所有患者中,24%患者溢泪症状出现在化疗开始后 3mo 内,56%患者溢泪症状出现在化疗开始后 6mo 内,所有患者均为化疗后 1a 内出现溢泪症状。第 1 组患者主诉开始出现溢泪症状至手术日时间平均为 32.08±8.03d,第 2 组平均为 92.11±55.22d,第 3 组平均为 264.20±124.77d,差异有统计学意义($F=77.647, P<0.01$)。

对于此次置管手术无效患者,其中可顺利探通、阻塞不严重的患者,建议再次置管;鼻泪管阻塞严重、上泪道系统仍可探通的患者,行双泪小管式人工泪管置入联合

表3 手术无效患者进一步诊疗措施情况 例(眼)

组别	二次手术				合计
	拒绝	再次置管	置管+EEDCR	CDCR	
第1组	1(1)	1(2)	1(1)	0	3(4)
第2组	3(5)	1(2)	2(3)	2(4)	8(14)
第3组	7(11)	3(6)	3(4)	5(7)	18(28)
合计	11(17)	5(10)	6(8)	7(11)	29(46)

注:第1组:≤180d;第2组:>180~<360d;第3组:≥360d。

EE-DCR术;上泪道系统阻塞严重、解剖位置探通不确定患者,行CDCR术。其中共有11例患者拒绝进一步手术治疗或转上级医院进一步治疗(表3)。

3 讨论

化疗有效地增加了各种恶性肿瘤患者的生存率。多烯紫杉醇是一种新型植物碱类半合成抗肿瘤化疗药,对多种化疗耐药性实体瘤有效,具有较高的抗肿瘤活性,是对抗中晚期乳腺癌和其他常见恶性肿瘤的一种有效的化疗药物^[6]。5-FU属于尿嘧啶类抗代谢药,作用机制为其进入体内转化为氟尿嘧啶脱氧核苷酸而发挥其影响DNA合成的作用,还可转化为氟尿嘧啶核苷,继而生成氟尿嘧啶二磷酸尿苷,以伪代谢产物形式掺入RNA,导致蛋白质合成受到干扰,该药物优先被增生活跃的肿瘤组织摄取,为常用化疗药物之一^[7]。S-1是一种口服氟尿嘧啶衍生物,由替加氟(tegafur, FT)、吉美嘧啶(gimeracil, CDHP)、奥替拉西钾(potassiumoxonate, OXO)三种成分组成,其在亚洲人群中已经显示出良好的疗效和可耐受的毒副作用,在日本已经成为治疗进展期胃癌的一线化疗药物。虽然这些抗肿瘤药物有着明确的临床疗效,但其在杀灭肿瘤细胞的同时,对正常细胞也有很大的破坏作用,具有快速增殖细胞成分的组织,如黏膜、胃肠道、骨髓和皮肤易于受到影响并产生副作用。近年来,泪道阻塞已作为一种临床化疗并发症而被认识,其带来的溢泪症状严重影响患者的生活质量。

Esmaeli等^[8]研究发现,在每周接受1次多烯紫杉醇治疗的患者中,50%患者出现溢泪症状,而在每3wk接受1次多烯紫杉醇治疗的患者中,该比例有所减少。Fezza等^[4]研究发现,全身应用5-FU治疗癌症的患者,30%出现泪道问题。Tabuse等^[9]研究将胃癌患者使用S-1治疗后发生的溢泪症状分为3级,其中2级和3级溢泪发生率为25.3%。本研究未做相关调查,但可以发现24%患者溢泪症状出现在化疗开始后3mo内,56%患者溢泪症状出现在化疗开始后6mo内,此次研究所有患者均为化疗后1a内出现的溢泪症状。此类化疗药物对泪道系统的损伤可在用药后短期内即出现。本研究第1组患者主诉开始出现溢泪症状至手术日时间平均为32.08±8.03d,第2组平均为92.11±55.22d,第3组平均为264.20±124.77d,差异有统计学意义($P<0.01$)。考虑随着手术时间的推迟,患者泪道阻塞病程延长,但因患者对溢泪症状主观感受的个体差异,无法精确计算泪道阻塞的病程,故采取根据手术日距首次化疗开始日时间进行分组。

全身应用这些抗肿瘤药物能引起鼻泪管阻塞以及泪点、泪小管的狭窄和阻塞,其机制可能为药物在泪液中的分泌和药物直接作用于泪道系统黏膜引起慢性炎症,导致

泪道广泛的水肿和纤维化,最终粘连阻塞,可对泪道系统造成永久性的损害,化疗停止后损伤不可逆^[8]。本研究发现,这种化疗后继发的泪道阻塞多为双眼同时发病,患者均存在泪点和泪小管的狭窄或阻塞,考虑为泪点和泪小管上皮细胞的快速增殖细胞受损,导致固有层结构发生慢性炎症而产生狭窄^[10]。本研究所有患者中,使用抗肿瘤药物多西紫杉醇、S-1、5-FU患者手术有效率分别为52.5%(12例21眼),50.0%(15例21眼),66.7%(6例12眼),差异无统计学意义($\chi^2=1.469, P=0.480$)。此外,文献报道甲氨蝶呤、丝裂霉素也具体相同泪道损伤作用^[11-12]。

本研究中,我们采用双泪小管式人工泪管置入术对所有患者进行治疗,鼻内窥镜和泪道内窥镜辅助手术。此种手术能较好地扩张支撑泪点及泪小管,手术创伤较小,不改变生理泪道的解剖结构,不损伤眼轮匝肌和内眦韧带,保留了泪泵功能,美观且患者满意度高。术后随访过程中未发现严重并发症,术后12mo判定手术疗效,第1组、第2组、第3组患者手术有效率分别为83.3%、61.1%和30.0%,随着手术干预时间的推迟,手术有效率明显降低,差异有统计学意义($\chi^2=18.322, P<0.01$),早期手术干预对疗效有积极作用,考虑泪液排出系统黏膜的基质纤维化及炎症随着时间进行性加重,严重的泪道正常黏膜缺失使得置管期间黏膜重塑困难,拔管后纤维化的组织迅速再次粘连阻塞。因此,我们建议其他相关科室医生在患者接受化疗后,注意询问患者有无溢泪等相关症状,必要时转眼科医师专科检查,实现早期诊断,尽量在泪道狭窄时即进行手术干预。确诊后,对于轻症患者,可以短期局部给予类固醇类滴眼液以减轻泪道黏膜炎症,并在患者接受化疗药物滴注或口服过程中频繁使用人工泪液滴眼稀释泪液中化疗药物浓度;对于中度及进展期患者,予双泪小管式人工泪管置入术对泪道进行再通和支撑作用;对于重度粘连及阻塞患者,因考虑手术有效率低或粘连严重无法找到正常泪道解剖结构而无法置管,建议行DCR、EE-DCR或CDCR联合Jones管置入。对于本研究无效的46眼,除17眼放弃治疗或转上级医院治疗,其余29眼分别行再次置管术、EE-DCR联合置管或CDCR联合Jones管置入术。其中CDCR手术较为复杂,需要合并置入玻璃Jones管,较易出现义管的移位、阻塞,因其双向性患者不适症状常见,且需要定期清洗。早期发现、手术干预,能尽量挽救及保留泪小管功能,避免施行CDCR。需要注意的是,临床上部分患者因主诉溢泪就诊,门诊护士予泪道冲洗时患者咽部有水流,就判定为泪道通畅,忽略了泪点和泪小管狭窄的情况,因此我们建议门诊医生在泪道冲洗前注意裂隙灯下观察泪点开口情况,或由医生本人使用泪道探针进行冲洗,明确泪小管是否狭窄。

在Taher等^[5]研究中,使用双泪小管式人工泪管置入术治疗原发性完全性泪道阻塞人群的手术有效率为50%,与本研究中所有患者手术总体有效率相近(54.0%)。化疗后继发泪道阻塞的患者在手术治疗上疗效是否差于原发性泪道阻塞的患者,有待于其他研究继续完善。

综上所述,接受化疗药物治疗的患者,应在疗程开始后定期筛查有无溢泪症状,并检查泪点、泪小管、鼻泪管情况。对于轻症患者,局部应用皮质激素滴眼液、人工泪液

可减轻黏膜炎症,稀释泪液中药物的浓度,从而减少泪道系统黏膜的组织学改变。一旦发现泪道狭窄和阻塞进行性加重,需及时行人工泪管置入术干预,改善预后,避免施行更为复杂的DCR或CDCR。但由于本研究样本量较小,其结果有待更大样本量研究进行验证,从而探索在合理时机下手术干预治疗患者化疗后继发的泪道阻塞,在挽救患者生命的同时提高患者的生存质量。

参考文献

- 1 陈光, 鲁静, 李丹, 等. 拔管时间对顺向泪道置管术疗效影响的对照研究. *中国实用眼科杂志* 2016;34(6):576-579
- 2 高岩. 泪道置管术治疗泪道疾病. *中国实用眼科杂志* 2015;33(10):1081-1082
- 3 Esmaeli B, Valero V, Ahmadi MA, et al. Canalicular stenosis secondary to docetaxel (taxotere): a newly recognized side effect. *Ophthalmology* 2001;108(5):994-995
- 4 Fezza JP, Wesley RE, Klippenstein KA. The treatment of punctal and canalicular stenosis in patients on systemic 5-FU. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30(2):105-108
- 5 Taher RM, Ziaeddin TS, Bagher RM, et al. Randomized study comparing the efficacy of a self-retaining bicanaliculus intubation stent with Crawford intubation in patients with canalicular obstruction. *Clin Ophthalmol* 2012;6:5-8

- 6 Kim KP, Ahn JH, Kim SB, et al. Prospective evaluation of the drug-metabolizing enzyme polymorphisms and toxicity profile of docetaxel in Korean patients with operable lymph node-positive breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(5):1221-1227
- 7 丁欣, 陈国江. 5-氟尿嘧啶化疗耐药的研究进展. *国际药学研究杂志* 2017;44(6):491-494
- 8 Esmaeli B, Burnstine MA, Ahmadi MA, et al. Docetaxel-induced histologic changes in the lacrimal sac and the nasal mucosa. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2003;19(4):305-308
- 9 Tabuse H, Kashiwagi H, Hamauchi S, et al. Excessive watering eyes in gastric cancer patients receiving S-1 chemotherapy. *Gastric Cancer* 2016;19(3):894-901
- 10 Adam J. Cohen, Michael Mercandetti, Brian Brazzo (著), 陶海 (译). 泪道病学: 诊断、治疗和手术. 北京: 北京科学技术出版社 2017: 65-66
- 11 Seiff SR, Shorr N, Adams T. Surgical treatment of punctal-canalicular fibrosis from 5-fluorouracil therapy. *Cancer* 1985;56(8):2148-2149
- 12 Billing K, Karagiannis A, Selva D. Punctal-canalicular stenosis associated with mitomycin-C for corneal epithelial dysplasia. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):746-747