

强脉冲光缓解蒸发过强型干眼症的机制探究

杨雁嫦, 朱佩文, 邵毅

引用: 杨雁嫦, 朱佩文, 邵毅. 强脉冲光缓解蒸发过强型干眼症的机制探究. 国际眼科杂志 2019; 19(9): 1492-1494

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81160118, 81400372, 81660158); 江西省青年科学基金资助项目 (No. 20161ACB21017, 20151BAB215016); 江西省科技计划项目 (No. 20151BBG70223)

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科

作者简介: 杨雁嫦, 南昌大学在读本科生, 研究方向: 角膜病与眼表疾病。

通讯作者: 邵毅, 毕业于中山大学, 博士, 副主任医师, 眼科副主任, 赣江学者, 研究方向: 眼角膜、眼表疾病. freebee99@163.com

收稿日期: 2018-12-25 修回日期: 2019-07-31

摘要

干眼症 (dry eye disease, DED) 与近眼睑处的皮肤炎症性疾病 (如眼红斑痤疮等) 存在密切联系。目前, 强脉冲光 (intense pulsed light, IPL) 是红斑痤疮的主要治疗手段之一。近期研究发现睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 患者在接受 IPL 治疗时干眼的症状和体征有所缓解, 但其具体机制尚未明确。本文综述 IPL 缓解干眼的可能机制, 并讨论其合理性。

关键词: 强脉冲光; 干眼; 睑板腺功能障碍; 皮肤红斑痤疮

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.10

Study on the mechanism of intense pulsed light therapy for evaporative dry eye disease

Yan-Chang Yang, Pei-Wen Zhu, Yi Shao

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81160118, 81400372, 81660158); Youth Science Foundation of Jiangxi Province (No. 20161ACB21017, 20151BAB215016); Technology and Science Foundation of Jiangxi Province (No. 20151BBG70223)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received: 2018-12-25 Accepted: 2019-07-31

Abstract

• Dry eye disease (DED) is closely related to inflammatory diseases of the skin near the eyelids, such as ocular rosacea, etc. At present, intense pulsed light (IPL) is one

of the main treatments for rosacea. Recent studies have found that patients with meibomian gland dysfunction (MGD) have alleviated the symptoms and signs of dry eyes during IPL treatment, but its specific mechanism is not clear. The purpose of this paper is to review the possible mechanisms of IPL treatment of dry eye and to discuss its rationality.

• KEYWORDS: intense pulsed light; dry eye; meibomian gland dysfunction; skin rosacea

Citation: Yang YC, Zhu PW, Shao Y. Study on the mechanism of intense pulsed light therapy for evaporative dry eye disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(9): 1492-1494

0 引言

干眼症 (dry eye disease, DED) 是由于泪腺分泌不足或泪液排失过多而导致的眼部不适或眼表组织病变的多种疾病总称。随着用眼频率的增加和多种电子设备的普及, DED 已成为眼科中最常见的疾病之一^[1]。全世界干眼发病率约为 5.5%~33.7%, 女性的发病率高于男性, 且其与人的年龄呈正相关。国内流行病学研究调查显示, 25 岁以上干眼患者为 34.2%, 而 45 岁以上的 DED 患者甚至可达 48.6%^[2], 由于我国各地区卫生环境分布情况不均, 因此有的地方发病率可能更高。DED 的发生不仅与性别和年龄有关, 还可由其他因素诱发, 如屈光^[3]或白内障手术^[4]等。此外, 手术也可能使 DED 症状加重, 由于进行了眼部手术的患者对治疗效果期望较高, 因此解决患者围手术期与术后长期 DED 的问题十分重要。

DED 最常见的类型是蒸发过强型, 这主要是由于睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 引起的。MGD 与紧邻眼睑皮肤的炎症性疾病密切相关, 如常见的面部红斑痤疮^[5]。近期有研究调查显示, 红斑痤疮患者多伴有 MGD 且多发 DED^[6]。流行病学研究显示人群中约 10% 的人受到面部红斑痤疮的困扰, 其中大于 80% 的患者伴随着 MGD^[7]。此外, 也有少数患者眼部症状先于皮肤红斑痤疮的发生^[8], 这可能是由于 MGD 发生前皮肤红斑痤疮以亚临床形式存在。

以往 MGD 的治疗方式主要是抗炎与物理治疗, 但是近些年来有关红斑痤疮的研究可能为 MGD 的治疗提供了新的方案。强脉冲光 (intense pulsed light, IPL) 是治疗皮肤红斑痤疮的主要手段之一。十多年前, Vora 等^[9]最先注意到用 IPL 治疗红斑痤疮时患者 DED 有显著改善。此后, 一些研究也证实了 IPL 能缓解干眼^[10]症状。近年来有研究显示, 对 MGD 引起的 DED 患者采取睑板腺按摩与睑板腺按摩联合强脉冲光的治疗措施, 经治疗后发现联合治疗措施有效地提高了治疗的效果^[11]。但 IPL 治疗 DED 的具体治疗机制尚未明确, 本文综述 IPL 治疗 DED 的可能机制, 并讨论其合理性。

1 IPL 治疗 DED 的可能机制

1.1 异常血管血栓形成 红斑痤疮是一种伴有皮肤血管扩张的慢性炎症,患者常同时患有 MGD^[7]。虽然其具体联系尚未明确,但 MGD 患者可能因面部红斑痤疮的治疗而受益。有学者认为红斑痤疮扩张的血管释放了炎症介质,通过局部血液循环到达了眼睑部而引起 MGD^[12]。

IPL 治疗对红斑痤疮效果较好,原因是由于皮肤中的血红蛋白将吸收的 IPL 光能转化为了热量,导致血管内皮细胞肿胀,异常血管痉挛收缩形成血栓最终闭塞退化,减少了炎症介质的来源,由此改善了 MGD 与 DED 的症状。IPL 直接对 DED 的治疗机制可能与上述途径相似,而近年来的研究结果使之得到了证实^[13]。

1.2 加热和液化睑脂 睑板腺的分泌功能受温度影响较大^[13],常温时眼睑温度约为 33℃。在较高温度下,睑板腺分泌的脂质不易粘稠,睑板腺分泌功能增强从而提高了泪膜稳定性。MGD 患者睑板腺分泌的脂质组成可能发生改变,主要体现在烃链构型和脂质间相互作用强度的变化,因此导致 MGD 患者对温度的变化更敏感^[14]。综上所述,热疗是 MGD 及其相关 DED 的主要治疗手段之一。

Craig 等^[15]曾指出 IPL 会导致皮肤温度升高,但并不认为这是 IPL 使 MGD 改善的主要原因。他们认为 IPL 升温时间短且不明显(测量显示温度升高 $<1^{\circ}\text{C}$),远未达到 MGD 热疗所需要的温度。但我们需要注意的是,在这项研究中,Craig 等^[15]是在 IPL 治疗结束且除去导电凝胶后测量的皮肤温度,因此很难从这个测量结果推断在 IPL 治疗本身期间眼睑的温度。

眼睑由面部动脉分支的毛细血管和小动脉滋养。数学建模显示,持续 30ms 的单个 IPL 脉冲可以使大中型血管(直径大于 150 μm)中心处的温度升高到 80℃~90℃,高于血栓形成所需的温度;而在小型(直径小于 60 μm)血管中,温度仅能达到 45℃~70℃^[16],这个温度不足以引起血管的破坏,但能使眼睑皮肤和睑板腺的温度提高几度,这很有可能是睑板腺恢复功能的原因。

1.3 减少皮肤上皮细胞的更新脱落和腺体阻塞的风险 皮肤红斑痤疮患者常伴有皮肤上皮细胞更新加快的现象,这类类似于头皮屑生产的机制,大量死亡的上皮细胞与表皮表面分离并产生碎屑。由于睑板腺导管管壁为类型相同的上皮细胞,脱落时可能聚集,如果皮肤卫生情况不理想,很可能造成睑板腺阻塞。红斑痤疮经 IPL 治疗后上皮细胞更新减慢,可以减少梗阻的几率,从而使睑板腺功能恢复。

1.4 激活成纤维细胞并增强胶原合成 细胞外基质包括胶原蛋白,网状纤维和弹力蛋白。随着年龄的增长,三种纤维都有一定程度的松弛,从而影响组织的形状和弹性。这种情况发生在眼睑皮肤则可能导致睑缘粗糙或眼睑闭合不完全,从而导致脂质分泌减少,并进一步使泪膜稳定性下降,泪液蒸发量增加。

光调节可促进成纤维细胞的增殖,并上调胶原纤维的合成^[17]。体外研究表明,660nm 脉冲光(LED)可使皮肤模型中胶原蛋白表达增强^[18]。在另一项体外研究中发现,IPL(800~1200nm)可使皮肤成纤维细胞增殖加快,还可使胶原蛋白基因的表达增强^[19]。

1.5 根除蠕形螨 蠕形螨以皮脂或睑板腺分泌物为食,是睑缘炎和 MGD 的危险因素之一。在健康人皮肤上,蠕形

螨数量较少;而在红斑痤疮患者的面部,蠕形螨和芽孢杆菌数量增多,皮脂水平降低。

蠕形螨增殖会导致以芽孢杆菌为代表的眼睑细菌急剧增加^[20]。芽孢杆菌可能会引发一系列的眼表炎症反应,其可能的机制是通过促进组织促炎因子[包括抗微生物肽,Toll 样受体,细胞因子,趋化因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)]^[21]分泌增多而引起的急性炎症反应,急性炎症反应可转变成慢性炎症反应并呈持续状态。芽孢杆菌还会释放有毒物质,通过改变饱和脂肪与不饱和脂肪的比例来提高其熔点,阻碍分泌造成 MGD。此外,皮脂或睑脂肪的脂肪酶活性被激发后的副产物是油酸,可能会导致睑缘角化和睑板腺孔堵塞。所有这些都可能加剧并使睑板腺内的炎症反应迁延,形成不良循环。

蠕形螨着色的外骨骼可吸收 IPL 的能量。组织学分析表明,IPL 治疗诱发了蠕形螨凝固和坏死^[22]。通过消灭蠕形螨,IPL 可减少眼睑微生物负荷,并且有可能打破炎症的不良循环。

1.6 调节促炎和抗炎分子的分泌 炎症在蒸发过强型 DED 的发展中起关键作用。对泪膜稳定性和渗透压产生不利影响的因素可诱导眼损伤并引发炎症级联反应,产生强大的免疫应答,这可能会在眼睛表面造成进一步的损伤,从而形成自我延续的炎症循环。临床研究一致地指出 DED 患者眼表的炎症因子水平明显升高^[23]。这些细胞因子或趋化因子的水平通常与疼痛、泪液不稳定性、泪液产生或眼表面完整性相关。

IPL 有可能通过上调抗炎细胞因子或下调促炎细胞因子或结合上述两者来干扰这种炎症循环。有研究显示在体外培养的角质形成细胞中,IPL 处理导致白细胞介素-10(IL-10)水平增加了 5 倍^[24]。在成纤维细胞中,IPL 对分泌的转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1,TGF- β 1)有双向性:低通量为抑制作用,高通量为增强作用^[25]。TGF- β 具有的促炎和抗炎作用具体取决于环境和细胞环境。作为抗炎剂,TGF- β 调节 T 细胞的增殖,防止它们迁移到结膜,并抑制 NK 细胞。还有研究发现细胞因子 IL-6 含量在 LED 光疗后受到了下调^[26]。同时,IPL 通过下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)而减少炎症损伤。干眼炎症级联反应极其复杂,目前尚不完全清楚。但是可以明确的是 IPL 可以减少 DED 患者的炎症损伤。

1.7 抑制 MMPs 涉及 DED 发病的另一类蛋白质是 MMPs。这些酶参与细胞外基质重塑,并直接或间接地受到 IPL 的影响。在皮肤成纤维细胞中,IPL 通过下调 mRNA 水平降低了 MMPs 的浓度^[27]。在角膜上皮细胞中,TNF- α 和 IL-1 可以上调多种 MMPs 的表达,而 IPL 可以下调 TNF- α 的表达来间接使 MMPs 的表达减少。

1.8 活性氧化物 红斑痤疮引起的炎症与由嗜中性粒细胞和其它炎性细胞释放的活性氧化物(reactive oxygen species, ROS)的产生相关^[28]。ROS 是含有氧的高反应性分子,也被广泛地称为自由基。ROS 包括超氧化物阴离子(O_2^-)和羟基自由基(OH^-),异常高水平的 ROS 可能导致氧化应激^[28]。关于可见光照射对 ROS 水平影响有较大争论。线粒体和细胞膜细胞色素中可见光的吸收产生 ROS,从而可能引起氧化应激,但也有研究显示应用光导致了 ROS 水平降低^[29]。研究人员已提出光对 ROS 水平的影响

遵循双相剂量反应,也被称为 Arndt-Schultz 曲线。

在低水平的光照射下,ROS 的增加被描述为 Arndt-Schultz 曲线的上升部分。在这种情况下,光照会导致 ROS 水平上升,从而减少眼睫上的细菌负荷。在较高的光照水平下,Arndt-Schultz 曲线的下降部分可以描述光照的抗氧化作用。在这部分剂量-反应曲线中,光照会导致 ROS 水平的降低,从而减少氧化应激和炎症。

2 展望

目前,IPL 已被广泛用于皮肤美容、治疗痤疮等多种皮肤疾病以及非消融性皮肤重塑的增生性瘢痕。泪膜中的脂质层主要由睑板腺分泌,当脂质层稳定时,可减少泪液蒸发,保持泪膜的稳定性。若 MGD 会导致脂质分泌减少,使得泪膜的稳定性下降,泪液蒸发增加,从而导致 DED。近年来有研究显示,MGD 患者的睑缘分布有新生血管,IPL 与皮肤接触时可以被皮肤中的血红蛋白和黑色素吸收,转化为热。异常血管内的氧合血红蛋白会优先吸收 IPL 光能,从而使组织升温,当血管温度带达到其的损伤阈值时,就可破坏血管使其闭塞退化,进而对 MGD 患者的症状和体征进行改善^[30]。据全文所述,IPL 可能通过形成眼部皮肤的异常血管血栓、加热睑板腺和液化睑板腺分泌物、减少皮肤上皮细胞的更新、激活成纤维细胞并增强胶原合成、根除蠕形螨减少细菌负荷、调节抗炎剂和 MMPs 干扰炎症周期以及降低 ROS 水平等途径缓解 MGD 和 DED 的症状。这些因素中的任何一个都有可能是 IPL 治疗 DED 的机制,但也可能包含多种因素的协同作用。随着 IPL 在 DED 治疗中的应用越来越广泛,各种作用机制的具体贡献将得到进一步阐明。而 IPL 不仅作为一种美容技术,还将作为一种医疗技术在临床治疗上大放异彩。

参考文献

- 1 张晓俊. 干眼症与视疲劳随行的现代病. 江苏卫生保健 2019;1:8-9
- 2 石常宏, 余金明, 王继伟, 等. 中国眼科门诊干眼的流行病学调查. 中国初级卫生保健 2014;28(7):119-122
- 3 张芷萌, 夏丽坤. 角膜屈光术后干眼症发病情况和病因的研究进展. 国际眼科杂志 2016;16(3):472-475
- 4 王婉婷. 白内障术后干眼症临床治疗效果观察. 中国保健营养 2017;27(18):147-148
- 5 陈颖欣, 高明宏. 面部红斑痤疮患者眼部损害的表现及其治疗. 眼科 2014;23(2):121-125
- 6 李娟. 红斑痤疮患者干眼和睑板腺功能障碍情况研究. 第十八届国际眼科学学术会议论文汇编 2018:2
- 7 Viso E, Rodríguez-Ares MD, Oubiña B, et al. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(6): 2601-2606
- 8 Deng Y, Peng Q, Yang S, et al. The Rosacea-specific Quality-of-Life instrument (RosQol): Revision and validation among Chinese patients. *PLoS One* 2018;13(2):e0192487
- 9 Vora GK, Gupta PK. Intense pulsed light therapy for the treatment of evaporative dry eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2015; 26(4): 314-318
- 10 柯兰, 杨燕宁. 强脉冲光治疗睑板腺功能障碍的研究进展. 国际眼科杂志 2017;17(6):1087-1089

- 11 叶健章, 尹转通, 刘斐. 睑板腺按摩联合强脉冲光治疗睑板腺功能障碍性干眼病. 深圳中西医结合杂志 2018;28(11):141-142
- 12 苏虹, 杨智, 谭雅心, 等. 强脉冲光及 595nm 染料激光治疗面部痤疮后红斑自身对比研究. 中华皮肤科杂志 2017;50(3):177-181
- 13 刘淑娟, 江林红, 韩点, 等. 按摩联合热敷在睑板腺阻塞治疗中的应用. 中国基层医药 2017;24(23):3658-3659
- 14 胡晓丹, 吕会斌, 江晓丹, 等. 睑板腺功能障碍与睑板腺脂质改变. 中华眼科杂志 2015;51(3):225-228
- 15 Craig J, Chen Y, Turnbull P. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1965-1970
- 16 Bäumler W, Vural E, Landthaler M, et al. The effects of intense pulsed light (IPL) on blood vessels investigated by mathematical modeling. *Lasers Surg Med* 2007;39(2):132-139
- 17 耿雪瑞, 黄进华, 康健, 等. ERK 信号通路及转化生长因子-β1 在强脉冲光对成纤维细胞增殖影响中的作用. 临床皮肤科杂志 2010;39(11):689-691
- 18 Barolet D, Roberge C, Auger F, et al. Regulation of skin collagen metabolism in vitro using a pulsed 660 nm LED light source: clinical correlation with a single-blinded study. *J Invest Dermatol* 2009; 129(12):2751-2759
- 19 Cuerda-Galindo E, Díaz-Gil G, Palomar-Gallego MA, et al. Increased fibroblast proliferation and activity after applying intense pulsed light 800-1200 nm. *Ann Anat* 2015;198:66-72
- 20 刘慧明, 李朝品, 许礼发. 人体蠕形螨病的研究. 医学动物防制 2007;23(3):167-169
- 21 刘爽, 赵冬雪. 基质金属蛋白酶 12 的研究进展. 医学综述 2018;24(14):2781-2786
- 22 Wang P, Zhang L, Shi L, et al. Latent Demodex infection contributes to intense pulsed light aggravated rosacea: cases serial. *J Cosmet Laser Ther* 2019;21(3):163-165
- 23 马晓昀, 殷莲华. 炎症与干眼症的研究进展. 复旦学报(医学版) 2009;36(4):495-498
- 24 Byun JY, Choi HY, Myung KB, et al. Expression of IL-10, TGF-beta(1) and TNF-alpha in Cultured Keratinocytes (HaCaT Cells) after IPL Treatment or ALA-IPL Photodynamic Treatment. *Ann Dermatol* 2009;21(1):12-17
- 25 Huang J, Luo X, Lu J, et al. IPL irradiation rejuvenates skin collagen via the bidirectional regulation of MMP-1 and TGF-β1 mediated by MAPKs in fibroblasts. *Lasers Med Sci* 2011;26(3):381-387
- 26 Lee S, Park K, Choi J, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded, and split-face clinical study on LED phototherapy for skin rejuvenation: clinical, profilometric, histologic, ultrastructural, and biochemical evaluations and comparison of three different treatment settings. *J Photochem Photobiol B* 2007;88(1):51-67
- 27 潘永正. 激光与强脉冲光对皮肤光老化作用机制研究进展. 中国美容医学 2013;22(1):220-222
- 28 Perrigouard C, Peltre B, Cribier B. A histological and immunohistological study of vascular and inflammatory changes in rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140(1):21-29
- 29 Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol* 2014;24(10):453-462
- 30 张宝冬, 石薇, 张贵森, 等. 强脉冲光治疗睑板腺功能障碍性干眼的临床研究. 山西医药杂志 2018;47(9):1048-1050