

强脉冲光治疗原发性干燥综合征相关干眼的安全性和有效性

孙 梅, 何钰嵩, 陈 荔, 孙 妍, 牟 宁, 王雨蒙, 李明新, 王 贺

引用: 孙梅, 何钰嵩, 陈荔, 等. 强脉冲光治疗原发性干燥综合征相关干眼的安全性和有效性. 国际眼科杂志, 2025, 25(11): 1740-1747.

基金项目: 徐州市卫生健康委科技项目 (No. XWKYHT20240114); 徐州医科大学附属医院临床研究专项 (No. LCZX202408)

作者单位: (221000) 中国江苏省徐州市, 徐州医科大学附属医院眼科

作者简介: 孙梅, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼表与角膜疾病。

通讯作者: 王贺, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼表与角膜疾病。

wanghe1111@163.com

收稿日期: 2025-02-28 修回日期: 2025-09-28

摘要

目的: 评估强脉冲光(IPL)治疗原发性干燥综合征相关干眼(SS-DE)的临床疗效。

方法: 前瞻性随机试验。选取 2023 年 1 月至 2023 年 12 月就诊于我院并确诊为中重度 SS-DE 患者 82 例 82 眼(双眼均符合标准的情况下, 随机选择一眼纳入研究, 若单眼符合纳入标准, 则选择该眼入组)。随机分为两组: 试验组 41 例 41 眼使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液+IPL 治疗; 对照组 41 例 41 眼使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05% 环孢素滴眼液治疗。比较两组患者治疗前, 治疗后 4、8、12 wk 眼表疾病指数(OSDI)评分、泪河高度(TMH)、非侵入性泪膜破裂时间(NITBUT)、睑板腺缺失评分、Schirmer I 测试(S I t)、角膜荧光素染色(CFS)评分, 结膜丽丝胺绿染色(CLGS)评分、泪膜脂质层厚度(LLT)、眨眼频率和角膜朗格汉斯细胞密度(CLCD)和并发症情况。

结果: 试验组失访 6 例, 失访率 14.6%, 对照组失访人数 1 例, 失访率 2.4%, 最终获得有效数据的试验组 35 例 35 眼, 对照组 40 例 40 眼。两组患者治疗前一般资料比较均无差异(均 $P>0.05$)。治疗后 4、8、12 wk, 两组患者 OSDI 评分、CFS 评分、CLGS 评分、眨眼频率、CLCD 均明显降低, 但试验组下降更为显著(均 $P<0.05$)。治疗后 4、8、12 wk 试验组 TMH、S I t、NITBUT 显著升高, 与对照组相比均有差异(均 $P<0.05$)。治疗前后试验组的 LLT、睑板腺缺失评分、CLGS 评分与对照组相比均无差异(均 $P>0.05$)。试验组使用 IPL 治疗未出现严重的眼部和皮肤并发症。

结论: IPL 可显著改善 SS-DE 患者的眼部症状体征, 促进泪液分泌, 降低眼表炎症, 同时无明显不良反应发生。

关键词: 强脉冲光; 干燥综合征; 干眼; 临床研究

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.11.05

Safety and efficacy of intense pulsed light therapy for primary Sjögren's syndrome-related dry eye

Sun Mei, He Yusong, Chen Li, Sun Yan, Mu Ning, Wang Yumeng, Li Mingxin, Wang He

Foundation items: Science and Technology Project of Xuzhou Municipal Health Commission (No. XWKYHT20240114); Clinical Research Project of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University (No. LCZX202408)

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wang He. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China. wanghe1111@163.com

Received: 2025-02-28 Accepted: 2025-09-28

Abstract

• AIM: To evaluate the clinical efficacy of intense pulsed light (IPL) therapy in patients with primary Sjögren's syndrome-related dry eye (SS-DE).

• METHODS: In this prospective randomized trial, 82 cases (82 eyes) diagnosed with moderate-to-severe SS-DE at our hospital from January 2023 to December 2023 were selected. If both eyes meet the criteria, one eye will be randomly selected for inclusion, and if one eye meets the inclusion criteria, the eye will be selected for enrollment. They were randomly assigned to either an experiment group receiving dextran hydroxypropyl methylcellulose eye drops and 0.05% cyclosporine A eye drops plus IPL therapy, or a control group receiving dextran hydroxypropyl methylcellulose eye drops and 0.05% cyclosporine A eye drops. Ocular surface disease index (OSDI) score, tear meniscus height (TMH), noninvasive tear breakup time (NITBUT), meibomian gland loss score, Schirmer I test (S I t), corneal fluorescein staining (CFS) score, conjunctival lissamine green staining (CLGS) score, lipid layer thickness (LLT), blink frequency, corneal Langerhans cell density (CLCD) and complications of both groups were assessed at baseline and at 4, 8, and 12 wk after treatment.

• RESULTS: There were 6 cases lost to follow-up in the experiment group, with a missing rate of 14.6%, and 1 case was lost to follow-up in the control group, with a missing rate of 2.4%, and valid data were eventually obtained from 35 cases (35 eyes) in the experiment group and 40 cases (40 eyes) in the control group. Baseline

parameters did not differ significantly between the two groups of patients (all $P > 0.05$). At 4, 8 and 12 wk after treatment, both groups showed significant reductions in OSDI scores, CFS scores, CLGS score, blink frequency, and CLCD, while the reductions were significantly greater in the experiment group compared to the control group (all $P < 0.05$). The experiment group also demonstrated significant increases in TMH, S I t, and NITBUT at 4, 8 and 12 wk after treatment, which were significantly greater than those observed in the control group (all $P < 0.05$). No significant intergroup differences were observed in LLT, meibomian gland loss score in the experiment group at any time point (all $P > 0.05$). Furthermore, no severe ocular or cutaneous complications were associated with IPL treatment.

• CONCLUSION: IPL significantly improves ocular signs and symptoms, enhances aqueous tear secretion, and reduces ocular surface inflammation in patients with SS-DE, with no significant adverse reactions observed.

• KEYWORDS: intense pulsed light; Sjögren's syndrome; dry eye; clinical research

Citation: Sun M, He YS, Chen L, et al. Safety and efficacy of intense pulsed light therapy for primary Sjögren's syndrome-related dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025, 25 (11): 1740-1747.

0 引言

原发性干燥综合征 (primary Sjögren's syndrome, pSS) 是一种复杂的全身性自身免疫性疾病, 由于淋巴细胞浸润外分泌腺和黏膜上皮组织, 如泪腺、唾液腺、汗腺和皮脂腺, 导致干眼和口干症^[1]。目前, pSS 被认为是仅次于类风湿性关节炎的第二常见的自身免疫性疾病^[2]。干眼 (dry eye, DE) 是 pSS 最显著且对日常生活影响最大的临床特征之一。与干燥综合征相关的干眼 (SS-DE) 可严重损害视力, 在更严重的情况下, 甚至可能导致角膜穿孔。与非 SS-DE 患者相比, SS-DE 患者的症状更为突出, 包括明显的视力模糊。因此, 在 pSS 治疗中, 眼表修复受到了广泛关注^[3]。依据诊疗规范, 传统的 SS-DE 治疗方案包括长期使用不含防腐剂的人工泪液、润滑油膏以及针对中重度患者的局部激素滴眼液、免疫抑制剂滴眼液、泪小管栓塞、湿房镜和自体血清等^[4]。

SS-DE 发展的潜在机制是外分泌腺上皮的破坏或功能受损, 这是由于自身反应性 B 细胞/T 细胞的激活和相互作用, 导致特征性的炎症和靶器官组织 (泪腺、睑板腺、结膜杯状细胞) 的损伤, 进而引起泪膜稳定性下降, 而这种泪膜稳态失衡又会进一步加剧眼表炎症, 导致恶性循环^[5]。因此, 抗炎治疗应是 SS-DE 治疗的核心。目前的 SS-DE 治疗方案对中重度干眼疗效欠佳, 部分患者病情持续进展, 甚至引起严重的并发症, 主要原因在于: (1) 局部抗炎 (如激素、免疫抑制剂) 很难通过血-眼屏障到达靶器官, 特别是无法处理泪腺的自身免疫性炎症; (2) 长期使用局部激素可能会导致青光眼、白内障和继发感染等眼部并发症; (3) 长期使用局部滴眼液时, 药物本身的副作用和滴剂中防腐剂的毒性不容忽视。因此, 有必要寻找更

加安全有效的 SS-DE 治疗方案。

强脉冲光 (intense pulsed light, IPL) 是一种高强度非激光的光源, 波长通常位于 500–1 200 nm 范围内, 由于其能够通过光化学和光热作用加热并软化睑脂, 抑制眼表的炎症, 并减少蠕虫的繁殖, IPL 目前主要用于治疗睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 和眼部蠕形螨感染^[6]。我们前期使用 IPL 治疗重度慢性眼移植物抗宿主病 (chronic ocular graft-versus-host disease, ocGVHD), 取得了较好的疗效^[7]。目前, 尚无 IPL 治疗 SS-DE 的临床研究报道。本研究旨在通过随机对照试验, 首次评估 IPL 治疗 SS-DE 的安全性和有效性。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性随机试验。选取 2023 年 1 月至 2023 年 12 月就诊于徐州医科大学附属医院并确诊为中重度 SS-DE 患者 82 例 82 眼 (双眼均符合标准的情况下, 随机选择一眼纳入研究, 若单眼符合纳入标准, 则选择该眼入组)。随机分为两组: 试验组 41 例 41 眼使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液 + 0.05% 环孢素滴眼液 + IPL 治疗; 对照组 41 例 41 眼使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液 + 0.05% 环孢素滴眼液治疗。纳入标准: (1) SS 符合 2012 年 Sjögren 国际协作临床联盟 (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance, SICCA) 的标准, 为便于随后开展的 IPL 治疗, 纳入患者的 Fitzpatrick 皮肤类型确定为 1–3 级。 (2) 中重度 DE 诊断符合《中国干眼专家共识 (2020 年)》^[8] 标准包括: 眼表疾病指数 (ocular surface disease index, OSDI) 评分 > 22 分, 角膜荧光素染色 (corneal fluorescein staining, CFS) 评分 > 3 分, 非侵入性泪膜破裂时间 (noninvasive tear breakup time, NITBUT) ≤ 5 s, Schirmer I 测试 (Schirmer I test, S I t) ≤ 5 mm/5 min, 泪河高度 (tear meniscus height, TMH) ≤ 0.10 mm。 (3) 所有患者使用不含防腐剂的人工泪液 (如聚乙烯醇、玻璃酸钠、右旋糖酐等) 超过 3 mo, 症状体征无明显改善。排除标准: (1) 有角膜接触镜使用史者; (2) 6 mo 内出现感染性眼表炎症者, 包括感染性角膜炎, 如细菌性角膜炎、真菌性角膜炎、病毒性角膜炎和阿米巴角膜炎, 以及非感染性角膜炎, 如神经营养性角膜炎、暴露性角膜炎、泡性角结膜炎以及各种类型的结膜炎, 如细菌性感染性结膜炎、病毒性结膜炎、季节性过敏性结膜炎以及春季结膜炎; (3) 既往有眼部手术史或重大眼部创伤疾病史者; (4) 除 pSS 外, 患有其他与干眼相关的全身性疾病的患者, 如黏膜类天疱疮 (mucous membrane pemphigoid, MMP)、史蒂文斯-约翰逊综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、糖尿病、牛皮癣、格雷夫斯病等; (5) 怀孕、无法配合或无法完成随访者; (6) 治疗部位皮肤破损、癌变或对光线敏感者; (7) Fitzpatrick 皮肤类型大于 4 级者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 获得徐州医科大学附属医院伦理委员会的批准 (编号: XYFY2022-KL296-06), 且已在中国临床试验注册中心注册 (注册编号: ChiCTR1900021244)。在解释了研究的目的以及可能出现的风险后, 所有参与者均签署书面知情同意书。

1.2 方法 对照组使用 SS-DE 的标准化治疗方案, 包括: 右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液, 每天 4 次; 0.05% 环孢素滴眼液, 每天 2 次, 均持续使用 12 wk。试验组在对照组的基础上, 每 2 wk 接受一次双眼 IPL 治疗。IPL 治疗由同一

位眼科医生依据 Fitzpatrick 皮肤类型^[9] 以及患者的耐受性和舒适度进行操作,选择的滤光片为 590 nm,脉冲宽度 6 ms,脉冲延迟 50 ms,能量参数(10–16 J)。治疗步骤如下:(1)指导患者清洁面部,彻底洗去防晒霜和其他遮光物质。(2)用眼罩遮住患者双眼,并要求患者在整个过程中保持眼睛闭合。(3)治疗凝胶的使用:将治疗凝胶均匀涂抹于双眼下眼睑和鼻背,厚度约为 2 mm。(4)光斑测试:在一只耳朵前的脸颊上测试光斑,并询问患者是否感觉温暖或轻微刺痛,这是正常的治疗反应。(5)使用最佳治疗能量,将光导治疗头轻轻放置在凝胶上,从患者一侧耳朵之间开始,沿着下眼睑,并尽可能靠近眼睑边缘,治疗颧骨区域、下眼睑和面部、鼻子,直至另一侧耳朵之间。光斑重叠不应超过 10%。

比较两组患者治疗前,治疗后 4、8、12 wk 以下指标:(1)OSDI 评分:由“眼部症状”“视觉功能”和“环境触发因素”三个维度组成,共 12 个项目,每个项目的得分为 0–4 分,最终得分是所有项目的总得分与回答的项目数量之比乘以 25,最终得分为 0–100 分;(2)TMH:通过眼表综合分析仪测量位于中央瞳孔正下方的 TMH。每位患者均由同一检查者进行了 3 次检查,取平均值;(3)NIBUT:利用基于普拉西多(Placido)环投影原理的眼表综合分析仪进行检测,将患者的头部定位在眼睛直视前方的位置,要求患者在两次瞬目后保持眼睛睁开,仪器结合自动分析软件,检测随时间变化的泪膜破裂的部位和时间,每次观察持续 10 s 以上,测量 3 次取平均值;(4)睑板腺缺失评分:通过眼表综合分析仪的红外成像技术获取睑板腺图像,并使用 Image J 软件计算上、下睑腺体缺失面积的百分比。睑板腺缺失评分标准:0 分(正常)=睑板腺无缺失;1 分(轻度)=睑板腺缺失比例<1/3;2 分(中度)=睑板腺缺失比例为 1/3–2/3;3 分(重度)=睑板腺缺失比例>2/3。确定睑板腺组织的缺失范围和程度,记录每眼的上下睑评分之和,总分范围 0–6 分;(5)S I t:使用标准的 5 mm×35 mm Schirmer 试纸进行 S I t 检测。试纸放置于患者下眼睑结膜囊的中外 1/3 区域,嘱其轻柔地闭上眼睛,5 min 后读取被荧光染料湿润部分所显示的泪液分泌量,测量 3 次取平均值,每两次测量之间间隔至少 5 min,以保证泪液的周转;(6)眼表染色评分:包括角膜荧光素钠染色(corneal fluorescein staining, CFS)评分以及结膜丽丝胺绿染色(conjunctival lissamine green staining, CLGS)评分。使用 1 滴生理盐水湿润荧光素钠-丽丝胺绿染色试纸,确保湿润至试纸条边缘,轻轻甩去多余的染料。轻轻翻转患者下眼睑,将湿润的试纸条触碰下眼睑的结膜囊,以混合染料和泪液,随后要求患者自然眨眼 3–5 次后向前凝视,不要眨眼。在 16 倍镜下使用钴蓝光观察角膜荧光素染色情况,在 16 倍镜下使用白光观察丽丝胺绿染色情况,并记录角膜结膜上的染色点数量。评分标准参考 DEWS II^[10],将角膜分为 4 个象限,结膜分为 6 个象限,每个象限的评分范围为 0–3 分。无染色评分为 0 分,1–30 个点状染色评分为 1 分,>30 个点状染色但染色未融合评分为 2 分,3 分表示存在融合染色、丝状物和溃疡等。总分为所有象限评分的总和,角膜的最小评分为 0 分,最大评分为 12 分,结膜的最小评分为 0 分,最大评分为 18 分;(7)泪膜脂质层厚度(lipid layer thickness, LLT)与眨眼频率:使用

LipiView 眼表干涉仪检测 LLT。测试中,患者取坐着,下巴和前额紧贴于支架,检查者调整患者眼睛位置的高度,使其与检查探头对齐。图像在 20 s 内拍摄,在此期间患者可以自然眨眼。LLT 结果以干涉色单位(Interferometric colour units, ICU)表示,一 ICU 大约为 1 nm。同时仪器可以自动分析患者的眨眼频率,并可以区分完全眨眼和不完全眨眼;(8)角膜朗格汉斯细胞密度:使用共聚焦显微镜检查角膜朗格汉斯细胞密度。机器参数如下:激光波长为 670 nm, 观察视场为 400 μm×400 μm, 轴向分辨率为 1 μm。使用盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉后,将下颌放入设备的下颌托中,前额固定在前额托上,并调整 CCD 相机的位置,使 CCD 相机的光轴与激光扫描相机的光轴垂直。指导患者注视灯光,并将相机向患者移动,直至患者角膜与角膜接触帽之间的距离为 5–10 mm。调整物镜位置,使角膜接触帽与患者角膜中心轻微接触。所有操作均由同一操作者执行。为保证结果的均一性,所有患者采集角膜上皮下神经层的朗格汉斯细胞密度图像作为标准,该层次可同时显示上皮下神经纤维和朗格汉斯细胞。使用共聚焦显微镜内置的计数软件计算朗格汉斯细胞密度,取三个视野进行观察并求平均值;(9)安全性评估:随访期间检查裸眼视力、眼压和晶状体混浊情况,同时检查眼睛周围的皮肤区域是否脱色、起泡、肿胀和发红。

统计学分析:使用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。使用 Kolmogorov–Smirnov 检验行正态性检查,符合正态分布的计量资料采用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,重复测量数据采用重复测量方差分析,进一步两两比较采用 LSD–*t* 检验,计数资料使用眼数描述,采用卡方检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前一般资料比较 试验组失访 6 例,失访率 14.6%,对照组失访人数 1 例,失访率 2.4%,最终试验组 35 例 35 眼,对照组 40 例 40 眼获得有效数据。两组患者治疗前一般资料比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 OSDI 评分比较 两组患者治疗前后 OSDI 评分比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=9.511, P_{\text{组间}}<0.05; F_{\text{时间}}=409.453, P_{\text{时间}}<0.05; F_{\text{组间}\times\text{时间}}=15.178, P_{\text{组间}\times\text{时间}}<0.05$),进一步两两比较结果见表 2。

2.3 两组患者治疗前后眼表综合分析仪结果比较

2.3.1 两组患者治疗前后 TMH 比较 两组患者治疗前后 TMH 比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=30.726, P_{\text{组间}}<0.05; F_{\text{时间}}=200.419, P_{\text{时间}}<0.05; F_{\text{组间}\times\text{时间}}=18.612, P_{\text{组间}\times\text{时间}}<0.05$),进一步两两比较结果见表 3。两组典型病例治疗前后 TMH 情况见图 1。

2.3.2 两组患者治疗前后 NIBUT 比较 两组患者治疗前后 NIBUT 比较差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=14.666, P_{\text{组间}}<0.05; F_{\text{时间}}=162.797, P_{\text{时间}}<0.05; F_{\text{组间}\times\text{时间}}=16.212, P_{\text{组间}\times\text{时间}}<0.05$),进一步两两比较结果见表 4。两组典型病例治疗前后 NIBUT 情况见图 2。

2.3.3 两组患者治疗前后睑板腺缺失评分比较 两组患者治疗前后睑板腺缺失评分比较差异均无统计学意义($F_{\text{组间}}=0.135, P_{\text{组间}}>0.05; F_{\text{时间}}=1.158, P_{\text{时间}}>0.05; F_{\text{组间}\times\text{时间}}=0.330, P_{\text{组间}\times\text{时间}}>0.05$),见表 5。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较

组别	例数 (眼数)	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	干眼病程 ($\bar{x} \pm s$,a)	SS 病程 ($\bar{x} \pm s$,a)	LLT ($\bar{x} \pm s$,nm)	睑板腺缺失评分 ($\bar{x} \pm s$,分)
试验组	35(35)	3/32	51.91 \pm 8.08	7.86 \pm 2.28	6.86 \pm 1.65	72.49 \pm 12.80	1.91 \pm 0.66
对照组	40(40)	3/37	52.35 \pm 8.85	7.73 \pm 2.44	6.96 \pm 1.85	74.32 \pm 11.83	1.90 \pm 0.67
Fisher/t			-0.221	0.241	-0.228	0.418	0.009
P			0.865	0.825	0.810	0.520	0.926

注:试验组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液+IPL治疗;对照组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗。

表 2 两组患者治疗前后 OSDI 评分比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
试验组	35	62.63 \pm 10.68	39.20 \pm 6.25 ^a	35.86 \pm 5.19 ^{a,c}	26.91 \pm 5.34 ^{a,c,e}
对照组	40	60.43 \pm 9.87	41.15 \pm 4.19 ^a	39.35 \pm 3.90 ^{a,c}	36.75 \pm 4.17 ^{a,c,e}
t		0.862	2.569	11.029	79.980
P		0.356	0.113	<0.01	<0.01

注:试验组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液+IPL治疗;对照组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗;^aP<0.05 vs 治疗前;^cP<0.05 vs 治疗后 4 wk;^eP<0.05 vs 治疗后 8 wk。

表 3 两组患者治疗前后 TMH 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
试验组	35	0.10 \pm 0.03	0.13 \pm 0.02 ^a	0.15 \pm 0.01 ^{a,c}	0.18 \pm 0.02 ^{a,c,e}
对照组	40	0.11 \pm 0.03	0.12 \pm 0.02 ^a	0.13 \pm 0.01 ^{a,c}	0.15 \pm 0.01 ^{a,c,e}
t		0.268	11.020	105.899	68.524
P		0.606	<0.01	<0.01	<0.01

注:试验组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液+IPL治疗;对照组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗;^aP<0.05 vs 治疗前;^cP<0.05 vs 治疗后 4 wk;^eP<0.05 vs 治疗后 8 wk。

表 4 两组患者治疗前后 NIBUT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
试验组	35	4.26 \pm 1.16	5.56 \pm 0.66 ^a	6.27 \pm 0.64 ^{a,c}	7.53 \pm 0.86 ^{a,c,e}
对照组	40	4.30 \pm 1.13	5.35 \pm 0.78 ^a	5.93 \pm 0.63 ^{a,c}	6.05 \pm 0.71 ^{a,c,e}
t		0.026	1.535	5.588	66.328
P		0.872	0.219	0.021	<0.01

注:试验组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液+IPL治疗;对照组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗;^aP<0.05 vs 治疗前;^cP<0.05 vs 治疗后 4 wk;^eP<0.05 vs 治疗后 8 wk。

表 5 两组患者治疗前后睑板腺缺失评分比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
试验组	35	1.91 \pm 0.66	1.94 \pm 0.59	1.89 \pm 0.58	1.97 \pm 0.57
对照组	40	1.90 \pm 0.67	2.00 \pm 0.60	1.98 \pm 0.62	2.03 \pm 0.62

注:试验组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液+IPL治疗;对照组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗。

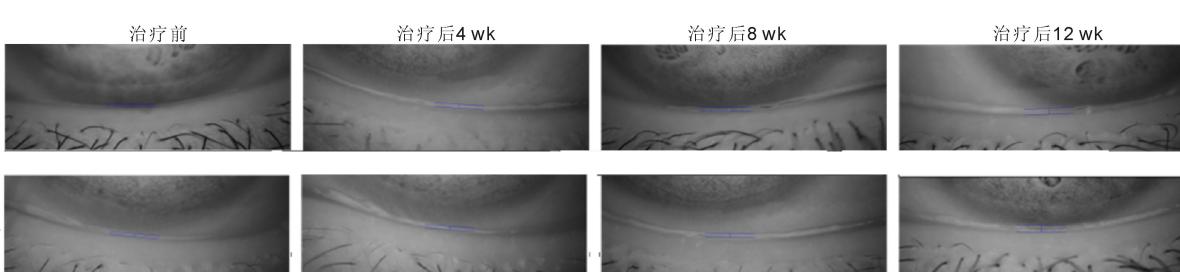


图 1 两组患者治疗前后 TMH 比较。

2.4 两组患者治疗前后 SIT 比较 两组患者治疗前后 SIT 比较差异有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 99.483, P_{\text{组间}} < 0.05$; $F_{\text{时间}} = 169.865, P_{\text{时间}} < 0.05$; $F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 29.039, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.05$) , 进一步两两比较结果见表 6。

2.5 两组患者治疗前后 CFS 评分和结膜丽丝胺绿染色评分比较 两组患者治疗前后 CFS 评分比较差异有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 14.495, P_{\text{组间}} < 0.05$; $F_{\text{时间}} = 251.538, P_{\text{时间}} < 0.05$; $F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 11.505, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.05$) , 进一步两两比较结果见表 7, 典型病例图片见图 3、4。两组患者治疗前后结膜丽丝胺绿染色评分见表 8, 典型病例图片见图 5。

丝胺绿染色评分组间和时间比较差异有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 12.003, P_{\text{组间}} < 0.05$; $F_{\text{时间}} = 331.878, P_{\text{时间}} < 0.05$), 交互作用比较差异无统计学意义 ($F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 2.573, P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.055$) , 进一步两两比较结果见表 8。

2.6 两组患者治疗前后 LLT 比较 两组患者治疗前后 LLT 比较差异均无统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 0.020, P_{\text{组间}} > 0.05$; $F_{\text{时间}} = 2.281, P_{\text{时间}} > 0.05$; $F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.702, P_{\text{组间} \times \text{时间}} > 0.05$) , 见表 9。

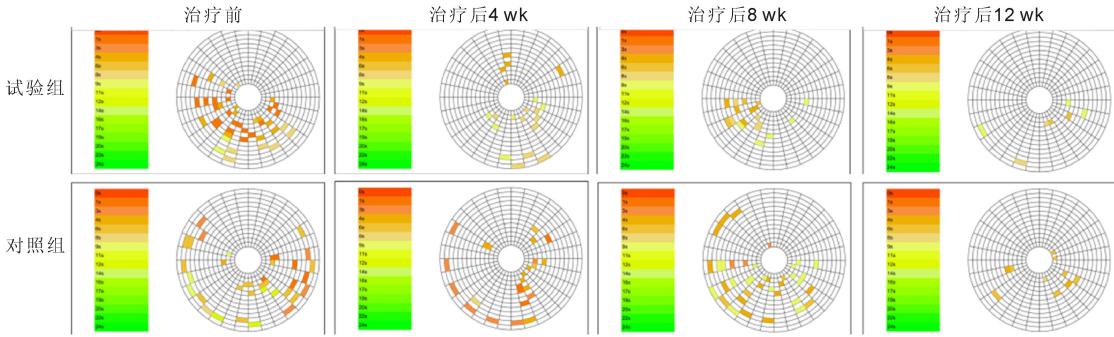


图 2 两组患者治疗前后 NIBUT 比较。

表 6 两组患者治疗前后 SIT 比较

 $(\bar{x} \pm s, \text{mm}/5 \text{ min})$

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
试验组	35	2.69±0.96	3.89±0.87 ^a	5.54±0.89 ^{a,c}	8.23±2.14 ^{a,c,e}
对照组	40	2.65±0.92	3.68±0.97 ^a	3.65±0.80 ^{a,c}	5.23±0.99 ^{a,c,e}
<i>t</i>		0.027	0.971	94.279	62.995
<i>P</i>		0.870	0.328	<0.01	<0.01

注: 试验组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液+IPL治疗; 对照组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗; ^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 治疗后 4 wk; ^e $P < 0.05$ vs 治疗后 8 wk。

表 7 两组患者治疗前后 CFS 评分比较

 $(\bar{x} \pm s, \text{分})$

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
试验组	35	6.94±1.83	4.86±1.03 ^a	3.03±0.89 ^{a,c}	2.20±0.80 ^{a,c,e}
对照组	40	7.08±1.83	4.98±0.92 ^a	4.32±1.05 ^{a,c}	3.75±0.78 ^{a,c,e}
<i>t</i>		0.097	0.273	32.837	72.590
<i>P</i>		0.756	0.603	<0.01	<0.01

注: 试验组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液+IPL治疗; 对照组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗; ^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 治疗后 4 wk; ^e $P < 0.05$ vs 治疗后 8 wk。

表 8 两组患者治疗前后结膜丽丝胺绿染色评分比较

 $(\bar{x} \pm s, \text{分})$

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
试验组	35	7.91±1.95	5.23±0.94 ^a	3.97±0.66 ^{a,c}	2.34±0.84 ^{a,c,e}
对照组	40	8.12±1.73	5.48±0.88 ^a	4.93±0.57 ^{a,c}	3.18±0.78 ^{a,c,e}
<i>t</i>		0.247	1.376	44.657	19.798
<i>P</i>		0.621	0.245	<0.01	<0.01

注: 试验组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液+IPL治疗; 对照组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗; ^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 治疗后 4 wk; ^e $P < 0.05$ vs 治疗后 8 wk。

表 9 两组患者治疗前后 LLT 比较

 $(\bar{x} \pm s, \text{nm})$

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
试验组	35	72.49±12.80	70.66±10.60	72.49±12.80	72.17±8.48
对照组	40	74.32±11.83	70.57±8.64	73.33±6.53	70.63±9.06

注: 试验组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液+IPL治疗; 对照组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗。

2.7 两组患者治疗前后眨眼频率比较 两组患者治疗前后眨眼频率比较差异有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 38.761, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 132.835, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 5.989, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.05$), 进一步两两比较结果见表 10。

2.8 两组患者治疗前后角膜朗格汉斯细胞密度比较 两组患者治疗前后眨眼频率比较差异有统计学意义 ($F_{\text{组间}} = 19.775, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 335.424, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{组间} \times \text{时间}} =$

$8.357, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.05$), 进一步两两比较结果见表 11, 两组典型病例治疗前后角膜朗格汉斯细胞浸润见图 5。

2.9 两组患者并发症情况 随访期间, 试验组 35 例患者中, 有 2 例患者在 IPL 治疗期间主诉轻度疼痛和灼热感, 在 IPL 治疗后, 眼睑轻度发红, 经局部冷敷处理, 观察后症状消退, 未观察到眼内炎症、眼表或眼底损伤的出现。对照组所有患者随访期间无明显不适主诉及异常体征。

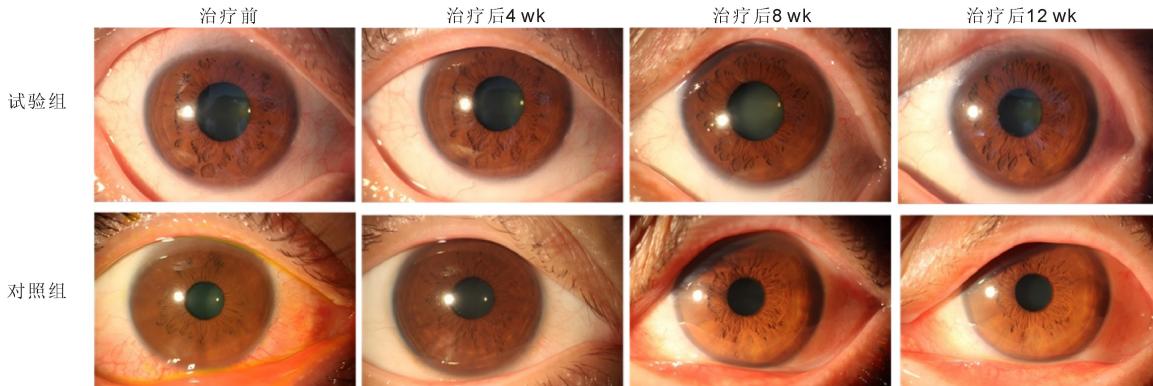


图 3 两组患者治疗前后裂隙灯眼前节照片。

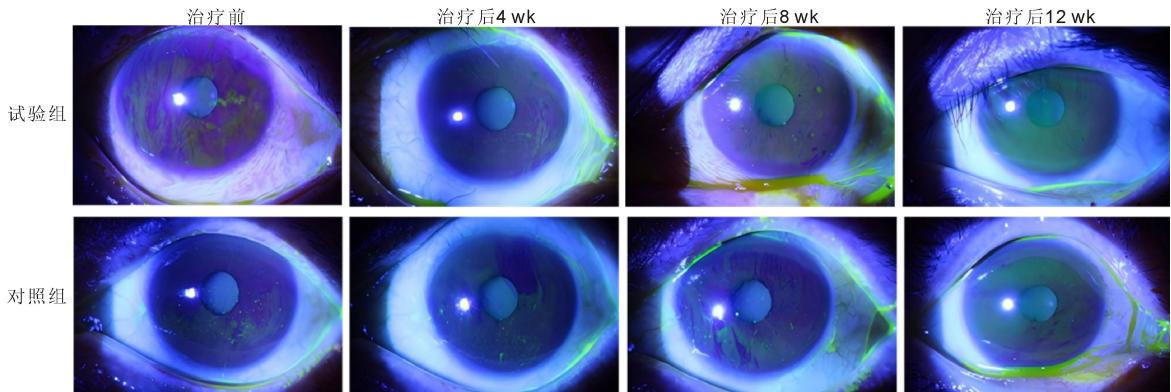


图 4 两组患者治疗前后角膜荧光素染色结果。

表 10 两组患者治疗前后眨眼频率比较 $(\bar{x} \pm s, \text{次/分})$

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
试验组	35	20.11 ± 3.09	16.23 ± 1.75^a	$14.66 \pm 1.14^{a,c}$	$14.14 \pm 1.00^{a,c,e}$
对照组	40	20.48 ± 2.84	18.70 ± 1.80^a	$17.03 \pm 1.56^{a,c}$	$16.08 \pm 1.19^{a,c,e}$
<i>t</i>		0.277	36.098	55.020	57.119
<i>P</i>		0.600	<0.01	<0.01	<0.01

注: 试验组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液+IPL治疗; 对照组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗; ^a*P*<0.05 vs 治疗前; ^c*P*<0.05 vs 治疗后 4 wk; ^e*P*<0.05 vs 治疗后 8 wk。

表 11 两组患者治疗前后角膜朗格汉斯细胞密度比较 $(\bar{x} \pm s, \text{cells/mm}^2)$

组别	眼数	治疗前	治疗后 4 wk	治疗后 8 wk	治疗后 12 wk
试验组	35	70.37 ± 15.04	47.43 ± 7.26^a	$40.89 \pm 5.55^{a,c}$	$27.94 \pm 5.35^{a,c,e}$
对照组	40	71.88 ± 13.64	52.93 ± 8.13^a	$46.40 \pm 4.78^{a,c}$	$41.18 \pm 4.98^{a,c,e}$
<i>t</i>		0.206	9.417	21.390	122.879
<i>P</i>		0.651	<0.01	<0.01	<0.01

注: 试验组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液+IPL治疗; 对照组使用右旋糖酐丙甲纤维素滴眼液+0.05%环孢素滴眼液治疗; ^a*P*<0.05 vs 治疗前; ^c*P*<0.05 vs 治疗后 4 wk; ^e*P*<0.05 vs 治疗后 8 wk。

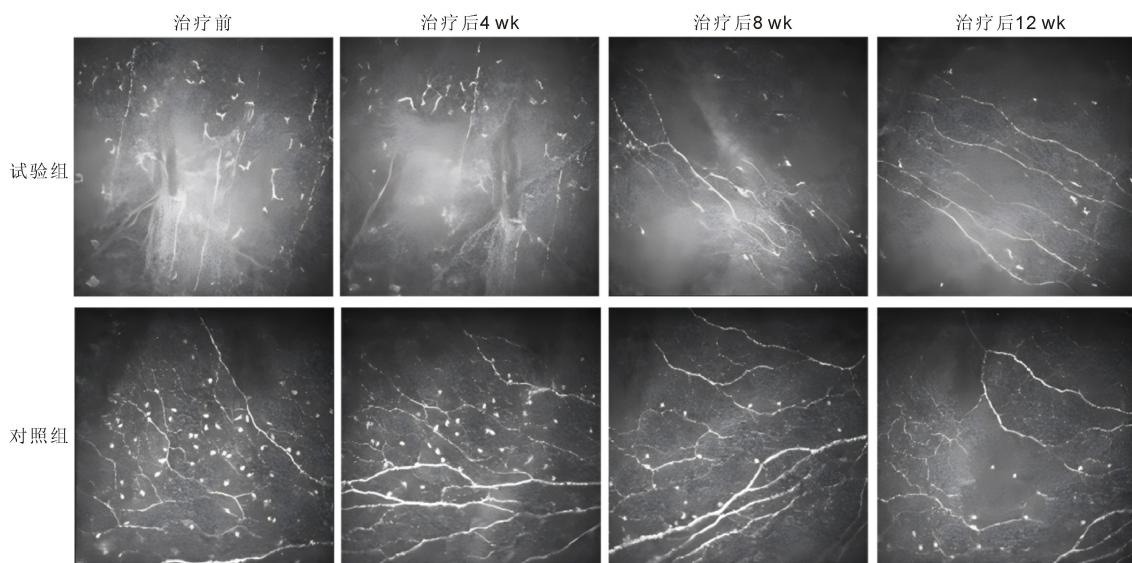


图 5 共聚焦显微镜观察两组患者治疗前后角膜朗格汉斯细胞浸润情况。

3 讨论

本研究通过随机临床对照试验,首次证实了 IPL 联合 0.05% 环孢素滴眼液可显著改善 SS-DE 患者的眼部不适症状,提高泪膜稳定性和泪液分泌功能,降低眼表染色评分,尤其对于眼表炎症有较强的抑制效果。结果显示,在标准药物治疗(0.05% 环孢素+人工泪液)基础上联合 IPL 治疗,能更显著地改善 SS-DE 患者的眼部症状(OSDI 评分)、促进水液性泪液分泌(SI t、TMH)、提高泪膜稳定性(NIBUT)、减轻眼表上皮损伤(CFS 评分、LGCS 评分)并降低眼表炎症状态(眨眼频率、CLCD),且安全性良好。0.05% 环孢素滴眼液单独使用也优于仅使用人工泪液,但疗效略逊于联合治疗组^[11]。

近几十年来,SS-DE 患者的治疗并未得到明显进步,临床实践中治疗方法的疗效有限且具有挑战性^[12-13]。局部使用环孢素滴眼液可以改善 DE 的体征和症状,尤其是对于中重度 SS 患者^[14-15]。然而,目前尚未对 IPL 与环孢素 A 联合疗法的有效性进行系统研究。IPL 在眼科已有 10 余年的使用史,大量临床研究已证实 IPL 在 MGD 相关干眼治疗中的安全性和有效性^[16-18]。2023 年,我们证明了 IPL 是治疗移植植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)相关干眼的有效方法^[7],IPL 不仅可改善 GVHD 相关干眼的症状体征,也能有效降低炎症细胞浸润、促进结膜杯状细胞功能恢复。同为自身免疫性干眼,GVHD 相关干眼与 SS-DE 的发病机制是类似的,炎症介质释放引起的靶器官损伤在此类干眼的恶性循环中居于核心地位^[19-21],因此,我们有理由相信,控制炎症是 SS-DE 治疗的关键。本文首次探索 IPL 对 SS-DE 泪腺炎症的直接调控作用,突破传统疗法(如泪点栓塞、环孢素)的局限性^[22],提出光疗可能通过抑制自身免疫性泪腺损伤促进天然泪液分泌,为接下来的多中心、大样本临床研究奠定了基础。

本研究发现 IPL 可提高 SS-DE 患者的泪液中水液的分泌功能,表现为 SI t 和 TMH 的改善,但对于脂质分泌的指标如 LLT 和睑板腺分泌功能评分,与治疗前无明显

差别,这与之前的文献报道有所不同^[23-24]。究其原因,可能是由于原发性 SS 患者不同于 MGD 患者,自身睑板腺形态功能尚可,SS 主要靶器官为外分泌腺(如泪腺)^[25],Pepose 等^[26]通过泪腺活检进行免疫细胞化学研究,发现 SS 泪腺组织的管腺结构的破坏似乎继发于 B 细胞和 T 辅助细胞的淋巴增殖,进而影响泪液的产生和分泌。IPL 可能通过直接作用于泪腺,减轻泪腺的炎症,从而比局部滴眼液更有效地改善 SS 患者的眼表炎症状态,具体机制仍有待进一步研究,比如使用 SS 动物模型,观察 IPL 治疗前后泪腺的炎症细胞浸润情况,或者使用核医学的影像学方法追踪泪腺的分泌功能变化。

本研究的创新点在于首次将 IPL 应用于 SS-DE 的治疗,并通过多项主客观指标证实了其作为辅助治疗的价值。IPL 为 SS-DE 的治疗提供了一种新颖、非侵入性的选择,特别是对于那些对传统抗炎治疗反应不佳的中重度患者,有望打破其泪腺炎症-分泌功能障碍的恶性循环,实现从“替代”到“恢复”分泌功能的转变,具有重要的临床转化潜力。

本研究尚存不足之处,主要在于:(1)干眼是一种多因素慢性眼表疾病,本研究仅针对原发性 SS-DE,对于继发性 SS-DE,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、甲状腺功能亢进等是否有效,有待于进一步研究;(2)本研究以临床观察为主,对于治疗机制的探讨需进一步行泪液炎症因子检测,同时辅以动物试验,以进行更深入的组织病理学和分子生物学评估;(3)本研究样本量较小,且观察时间仅为 12 wk,未能评估 IPL 治疗的长期疗效,需要大样本、多中心的研究加以验证。

综上所述,本研究通过随机临床对照试验,证实了 IPL 联合 0.05% 环孢素滴眼液可显著改善 SS-DE 患者的眼部不适症状,其机制可能与抑制眼表炎症、促进天然泪液分泌密切相关。IPL 有望成为一种颇具前景的 SS-DE 辅助治疗手段。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:孙梅论文选题与修改,初稿撰写;何钰嵩数据收集,论文修改;陈荔、孙妍参考文献检索;牟宁、王雨蒙数据分析;王贺、李明新选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Sjögren syndrome. *Med Clínica Engl Ed*, 2023, 160(4):163-171.
- [2] Baldini C, Fulvio G, La Rocca G, et al. Update on the pathophysiology and treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*, 2024, 20(8):473-491.
- [3] Ogawa Y, Takeuchi T, Tsubota K. Autoimmune epithelitis and chronic inflammation in sjögren's syndrome-related dry eye disease. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21):11820.
- [4] 王鑫, 刘苏. 干燥综合征相关型干眼症的临床诊疗进展. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2018, 8(2):82-86.
- [5] Li JX, Liu YH, Liu ZY, et al. Tear cytokine levels in Sjögren's syndrome-related dry eye disease compared with non-Sjögren's syndrome-related dry eye disease patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(49):e40669.
- [6] Peira N, Ali EM, Modén NK, et al. Effectiveness and safety of intense pulsed light therapy for dry eye symptoms due to meibomian gland dysfunction—a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*, 2025, 103(4):371-379.
- [7] 阴小月, 王贺, 张照委, 等. 强脉冲光治疗重度慢性眼移植物抗宿主病的安全性和有效性. *国际眼科杂志*, 2023, 23(7):1104-1113.
- [8] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 检查和诊断(2020年). *中华眼科杂志*, 2020, 56(10):741-747.
- [9] Fitzpatrick TB. The validity and practicality of Sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*, 1988, 124(6):869-871.
- [10] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf*, 2017, 15(3):539-574.
- [11] 陈迪, 张顺华, 卞爱玲, 等. 0.05%环孢素滴眼液(II)治疗干燥综合征相关中重度干眼的有效性和安全性:随机、双盲、安慰剂对照亚组研究. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021, 15(3):299-304.
- [12] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1):3-18.
- [13] Brito-Zerón P, Retamozo S, Kostov B, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open*, 2019, 5(2):e001064.
- [14] Kang MJ, Kim YH, Chou M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a novel 0.05% cyclosporin a topical nanoemulsion in primary sjögren's syndrome dry eye. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28(3):370-378.
- [15] Cubuk MO, Ucgul AY, Ozgur A, et al. Topical cyclosporine a (0.05%) treatment in dry eye patients: a comparison study of Sjögren's syndrome versus non-Sjögren's syndrome. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(4):1479-1485.
- [16] Lei YH, Peng J, Liu JY, et al. Intense pulsed light (IPL) therapy for meibomian gland dysfunction (MGD) – related dry eye disease (DED): a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*, 2022, 38(1):1.
- [17] Wei SS, Ren XT, Wang YX, et al. Therapeutic effect of intense pulsed light (IPL) combined with meibomian gland expression (MGX) on meibomian gland dysfunction (MGD). *J Ophthalmol*, 2020, 2020:3684963.
- [18] Yin Y, Liu NH, Gong L, et al. Changes in the meibomian gland after exposure to intense pulsed light in meibomian gland dysfunction (MGD) patients. *Curr Eye Res*, 2018, 43(3):308-313.
- [19] Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112(5):71-81.
- [20] Messmer EM, Ahmad S, Benitez Del Castillo JM, et al. Management of inflammation in dry eye disease: Recommendations from a European panel of experts. *Eur J Ophthalmol*, 2023, 33(3):1294-1307.
- [21] Chu LY, Wang CM, Zhou HY. Inflammation mechanism and anti-inflammatory therapy of dry eye. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11:1307682.
- [22] 安琳, 韦秋红, 蔡晶晶, 等. 环孢素联合泪点栓塞治疗原发性干燥综合征患者干眼的临床疗效. *国际眼科杂志*, 2025, 25(1):128-133.
- [23] Toyos R, Desai NR, Toyos M, et al. Intense pulsed light improves signs and symptoms of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: a randomized controlled study. *PLoS One*, 2022, 17(6):e0270268.
- [24] Qin GH, Chen JY, Li LZ, et al. Managing severe evaporative dry eye with intense pulsed light therapy. *Ophthalmol Ther*, 2023, 12(2):1059-1071.
- [25] Rizzo C, Grasso G, Destro Castaniti GM, et al. Primary sjögren syndrome: focus on innate immune cells and inflammation. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(2):272.
- [26] Pepose JS, Akata RF, Pflugfelder SC, et al. Mononuclear cell phenotypes and immunoglobulin gene rearrangements in lacrimal gland biopsies from patients with Sjögren's syndrome. *Ophthalmology*, 1990, 97(12):1599-1605.