

强脉冲光治疗干眼症机制新进展

于洋

珠海爱尔眼科医院, 广东 珠海 519000

摘要: 干眼症是引起眼部不适的常见眼表疾病, 如果不及时治疗, 会对我们的生活、工作等方面都造成严重的影响。尽管有许多治疗方法可供选择, 但长期疗效却很少见。强脉冲光(Intense Pulsed Light, IPL)是一种非激光、高强度的光治疗技术, 可以改善泪膜稳定性、睑板腺功能进而改善症状。本文的目的是回顾强脉冲光治疗干眼症机制新进展, 这些研究为 IPL 在干眼症治疗中的应用提供了更深入的理论支持, 并为未来的临床实践和研究方向提供了指导。

关键词: 强脉冲光; 干眼症; 睑板腺功能障碍

0 引言

干眼症是一种多重因素引起的眼表性疾病, 主要是由泪液质、量及泪液动力学异常导致泪膜稳定性下降^[1], 同时伴泪液渗透压升高以及眼表组织炎性反应、损伤、神经异常。干眼症主要症状: 眼干、眼涩、畏光、流泪、异物感、烧灼感等症状^[1]。全球干眼的患病率为 5%~50%, 我国其患病率为 21.0%~52.4%^[2]。干眼治疗强调针对病因, 根据类型、程度进行个性化治疗^[3]。首先, 明确干眼的病因并给予针对性治疗。其次, 确定干眼的类型。临床多数患者同时存在不同程度的 MGD 和泪液分泌不足症状, 治疗时须考虑患者的症状、睑板腺的生理状况、泪膜脂质的质和量、睑板腺开口是否通畅, 以及泪液的生成情况、减少和缺失程度, 以便制订恰当的治疗方案。干眼症治疗的主要目的是恢复泪膜稳定性。

1976 年首次由 Muhlbauer 等人提出激光或宽带红外光在治疗葡萄酒色斑和毛细血管瘤热凝中的应用。1983 年 Anderson 等人发现了一种对周围组织没有损伤的高度靶向方法。1994 年第一款强脉冲光医疗设备上市。IPL 波长在 500~1200 nm 之间, 主要通过不同滤光片获取不同区间的光对不同靶组织进行治疗。2002 年最早发现面部皮肤红斑痤疮患者接受强脉冲光治疗的同时干眼症也得到改善^[4]、^[5]。强脉冲光(IPL)已被证明在皮肤病学、眼科学中起着非常重要的治疗价值的作用。IPL 可以通过改善泪膜稳定性、睑板腺微结构等方面治疗干眼症。此外, 新的证据表明, 强脉冲光治疗对其他眼表疾病有益, 如睑缘炎和霰粒肿。强脉冲光 IPL 在眼科治疗未来的应用中具有重要作用, 本文综述 IPL 治疗干眼症机制的新进展。

1 IPL 治疗干眼症的作用机制

1.1 对异常血管血栓形成作用

红斑痤疮是一种伴有皮肤血管扩展的慢性炎症性疾病, 大多数患者同时合并睑板腺功能障碍(MGD)。异常扩展血管可以释放炎症介质, 这些介质通过面部血管、眼眶血管到达眼睑, 引起睑板腺功能障碍和睑板腺萎缩。在治疗红斑痤疮患者时, 其睑板腺功能障碍问题也得到治疗, 因此可以合理推断二者有一定的关系。IPL 对红斑痤疮的治疗效果得到广泛的研究及报道。

强脉冲光治疗红斑痤疮的作用机制是, 皮肤血管中血红蛋白吸收光, 并将光能转化为热能, 引起皮肤血管细胞肿胀, 形成异常血管, 异常血管发生收缩痉挛, 进一步形成血栓, 导致血管闭塞并退化。也有证实 IPL 在对于眼症的治疗的机制与此机制相类似^[6]。破坏异常的血管可以减少或消除睑板腺和眼睑的炎症介质的储存与来源。

1.2 调节炎症因子作用

炎症在干眼症发病机制的早期、中、晚期扮演着非常重要的角色。炎症因子的水平与疼痛、泪液分泌、泪膜稳定性有一定的关系, 炎症对泪膜稳定性、渗透压的影响又可以诱导眼部损伤, 引起炎症级联反应、免疫反应, 进一步造成眼表损害, 形成炎症恶性循环。

IPL 可导致白细胞介素-10、转化生长因子- β 1 增加^[7]。IPL 对 TGF- β 1 具有双向作用, 既能抗炎又能促炎^[8], 其可能通过引起 IL-6、调肿瘤坏死因子- α 下调, 降低炎症损伤^[9]。2021 年 D' Souza 等人发现 IL-18、2022 年 Chung, Han 等发现 MMP-9 等炎症因子存在于眼中, 也可能通过 IPL 得到对抗。因此, IPL 治疗干眼患者的作用可能是通过上调抗炎细胞因子或下调促炎细胞因子来干扰该病理炎症循环。另外, IPL 还可以通过减少基质金属蛋白酶(MMPs)的表达减少炎症损伤, IPL 治疗使皮肤成纤维细胞中 MMP-2、MMP-14 的表达显著降低, 减

少炎症反应。

1.3 光生物调节作用

光生物调节是一种过程,其中可见光和红外线部分的电磁波谱中的光线会在基因和蛋白质水平上引起细胞内的变化^[10]。光生物调节目前被认为是 IPL 的一个重要机制,与热效应无关,并被用于多种治疗领域,如皮肤、牙龈、MGD、神经退行性疾病、视网膜疾病^{[11]、[12]、[13]}。光生物调节刺激有丝分裂,导致三磷酸腺苷(ATP)的产生增加^[14],ATP可增加细胞内钙离子浓度,诱导增加成纤维细胞增殖^[15],进一步增加胶原蛋白合成。胶原合成和局部血流是皮肤再生、MGD 相关 DED 治疗效果的基础。在眼睑皮肤层面,这种效应可以对抗皮肤随年龄增长而失去弹性和硬度的自然趋势。这一过程可能导致眼睑边缘贴合不良、眨眼不完全,从而减少睑板腺的分泌、泪液蒸发的增加。

1.4 对睑板腺加热及诱导缺氧作用

温度可以影响睑板腺分泌功能,眼睑一般常温约为 33°C,温度较高,睑脂质不粘稠。由于 MGD 患者分泌的脂质成分改变,使其对温度的敏感性更高^[16],所以 MGD 相关干眼的主要物理治疗方法之一是热疗。Baumler 等人研究发现,在中型和大型血管(>150 μm)中,单次持续 30ms 的 IPL 脉冲可将血管中心温度升高至 80°C-90°C,高于引起凝血和血栓所需的温度。在小型(60 μm)血管中,温度可能仅达到 45°C-70°C,其温度不能破坏血管。IPL 加热睑板腺后激活成纤维细胞,使胶原纤维合成增强,一方面促进受损血管^[17],使眼周皮肤下血栓形成,虽然 IPL 可能将眼睑皮肤(及睑板腺)的温度提升几度,即使短暂,这种热反应也可能足以疏通睑板腺,恢复其在眨眼时分泌睑板腺的能力^[18]。

人类的睑板腺存在相对缺氧状态,缺氧睑板腺的相对缺氧状态的降低是引起睑 MGD 性相关干眼的发病机制之一。正常睑板腺为相对缺氧状态,当睑板腺相对缺氧状态不稳定时会引起干眼症,IPL 通过发出热量,调节睑板腺缺氧环境治疗干眼症。

1.5 对蠕形螨根除作用

蠕形螨是一种体外寄生虫,主要食物是皮脂腺或睑板腺的分泌物,一方面可以通过破坏睑板腺分泌物引起睑缘炎或睑板腺功能障碍,另一方面是导致眼睑的芽孢杆菌增加导致睑板腺功能障碍。芽孢杆菌通过对促炎引起细胞因子、趋化因或基质金属蛋白酶的影响引起各种急、慢性炎症反应。芽孢杆菌也可以通过改变饱和脂肪与不饱和脂肪

的比例来提高其熔点,造成睑板腺功能障碍。有研究显示,IPL 治疗能使 MGD 病人眼皮上蠕形螨的数量明显减少,从而使症状得到改善^[19]。这主要是 IPL 利用热效应和光化学作用,杀灭蠕形螨,降低炎症反应,减轻眼睑细菌负荷。

1.6 对睑板腺上皮细胞作用

红斑痤疮患者皮肤上皮细胞更新速度加快,睑板腺导管管壁上有与头皮屑产生机制类似的相同的上皮细胞,任何因素导致上皮细胞与表皮面分离,都可能产生碎屑,进而造成睑板腺阻塞。

IPL 通过光热效应减少眼睑缘促炎因子(如 IL-6、IL-1β、TNF-α)释放,间接降低炎症对睑板腺上皮细胞的刺激,降低异常增殖或凋亡。2023 年有学者在动物模型(兔 MGD 模型)显示,IPL 治疗后睑板腺上皮细胞层厚度减少,细胞核分裂象降低,这提示上皮细胞增殖速率下降。IPL 治疗也能使眼皮皮肤上的皮细胞更新速度明显降低,从而使脱落的上皮细胞数量减少,减少碎片形成,减少睑板腺导管口堵塞的危险,使睑板腺功能得到改善^[20]。

1.7 对活性氧的作用

活性氧(ROS)被称作自由基,是一种含有氧的高反应性分子。

IPL 通过光化学作用对 ROS 水平进行调节。较低剂量的光照,IPL 治疗能使 ROS 水平升高,从而起到增强抗菌活性、减轻细菌负荷的作用;而大剂量的光照则能使活性氧水平降低,使氧化应激减轻,炎症反应也会随之减轻^[21]。

2 临床应用

IPL 治疗干眼症的主要临床应用:单独使用 IPL 治疗可以显著改善干眼症患者的症状、体征^[22]。IPL 联合睑板腺按摩的效果比单独使用 IPL 的效果更明显^[23]。IPL 联合低水平光治疗(Low-Level Light Therapy, LLLT)是一种新兴的干眼症(尤其是睑板腺功能障碍相关类型)综合疗法,通过光热效应(IPL)与光生物调节(LLLT)协同改善眼表微环境。IPL 联合 LLLT 对 MGD 患者的症状和体征有明显改善,比单独使用 IPL 效果更好^[24]。因此,IPL 目前治疗干眼症效果的物理治疗方法。IPL 对其他眼表疾病的症状和体征有明显的治疗效果,如睑缘炎、复发性散粒肿^[25]、Sjögrensyndrome 相关的干眼^[26]症等。

3 展望

虽然 IPL 在干眼症的治疗上表现出了显著的效果,但仍有一些问题有待继续深入研究。首先对于 IPL 治疗尚无统一的治疗方案或优化已有治疗方案,包括治疗频次、时

间、参数等^[27]。目前,虽然明确提出 IPL 多种作用机制,但是对其间接影响的作用机制仍需要进一步研究实验,尤其是 IPL 对睑板腺微结构和功能的影响,以及它对泪膜或泪液成分的影响。例如,有研究学者建议:IPL 调节泪液脂质成分的机制、预测指标有待进一步研究,进而判断哪些患者可能从 IPL 治疗中获益,目前没有可靠的预测指标^{[28]、[29]}。随着 AI 技术的发展,IPL 治疗的临床数据判断、解读可以通过 AI 技术进行分析、优化治疗方案、提高治疗效果。在干眼症的治疗上,IPL 作为一种新兴的治疗手段显示出了卓越的效果。它的多重治疗机制提供了治疗干眼症的新思路。但优化治疗方案、明确其作用机理、预测治疗效果,仍需进一步研究。IPL 有望成为干眼症治疗的高效的、重要的治疗方法。

参考文献:

- [1]中华医学会眼科学分会角膜病学组,中国医师协会眼科医师分会角膜病学组.中国干眼临床诊疗专家共识(2024年)[J].中华眼科杂志,2024,12:968-976.
- [2]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:定义和分类(2020年)[J].中华眼科杂志,2020,06:418-422.
- [3]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:治疗(2020年)[J].中华眼科杂志,2020,12:907-913.
- [4]Toyos R, McGill W, Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study[J]. Photomedicine and laser surgery, 2015, 33(1): 41-46.
- [5]Song W J, Yan X M. Research progress of intense pulsed light treatment on meibomian gland dysfunction and relevant dry eye diseases[J]. [Zhonghua yan ke za Zhi] Chinese Journal of Ophthalmology,2018,54(2):140-143.
- [6]Bron A J, de Paiva C S, Chauhan S K, et al. Tfos d e w s i i pathophysiology report[J]. The ocular surface,2017, 15(3):438-510.
- [7]Byun J Y, Choi H Y, Myung K B, et al. Expression of IL-10, TGF- β 1 and TNF- α in cultured keratinocytes (HaCaT cells) after IPL treatment or ALA-IPL photodynamic treatment[J]. Annals of Dermatology,2009,21(1): 12-17.
- [8]Huang J, Luo X, Lu J, et al. IPL irradiation rejuvenates skin collagen via the bidirectional regulation of MMP-1 and TGF- β 1 mediated by MAPKs in fibroblasts[J]. Lasers in medical science,2011,26:381-387.
- [9]Wong W R, Shyu W L, Tsai J W, et al. Intense pulsed light modulates the expressions of MMP-2, MMP-14 and TIMP-2 in skin dermal fibroblasts cultured within contracted collagen lattices[J]. Journal of dermatological science,2008,51(1):70-73.
- [10]Muste J C, Russell M W, Singh R P. Photobiomodulation therapy for age-related macular degeneration and diabetic retinopathy: a review[J]. Clinical Ophthalmology, 2021:3709-3720.
- [11]dos Santos Cardoso F, Martins R Á B L, da Silva S G. Therapeutic potential of photobiomodulation in Alzheimer's disease: a systematic review[J]. Journal of Lasers in Medical Sciences,2020,11(Suppl1):S16.
- [12]Markowitz S N, Devenyi R G, Munk M R, et al. A double-masked, randomized, sham-controlled, single-center study with photobiomodulation for the treatment of dry age-related macular degeneration[J].Retina,2020,40(8): 1471-1482.
- [13]Markoulli M, Chandramohan N, Papas E B. Photobiomodulation (low-level light therapy) and dry eye disease [J]. Clinical and Experimental Optometry,2021,104(5):561-566.
- [14]Leyane T S, Jere S W, Houreld N N. Cellular signaling and photobiomodulation in chronic wound repair[J]. International journal of molecular sciences,2021,22(20):11223.
- [15]Mignon C, Uzunbajakava N E, Castellano - Pellicena I, et al. Differential response of human dermal fibroblast subpopulations to visible and near - infrared light: Potential of photobiomodulation for addressing cutaneous conditions[J].Lasers in surgery and medicine,2018,50(8):859-882.
- [16]刘淑娟,江林红,韩点,罗亚晶,王秀丽.按摩联合热敷在睑板腺阻塞治疗中的应用[J].中国基层医药,2017,23:3658-3659.
- [17]胡晓丹,吕会斌,江晓丹,李学民.睑板腺功能障碍与睑板腺脂质改变[J].中华眼科杂志,2015,03:225-228.
- [18]Papageorgiou P, Clayton W, Norwood S, et al. Treat

- ment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results[J]. *British Journal of Dermatology*,2008,159(3):628-632.
- [19]Liu Y, Chen D, Chen X, et al. Hypoxia: a breath of fresh air for the meibomian gland[J]. *The ocular surface*, 2019,17(2):310-317.
- [20]Dell S J. Intense pulsed light for evaporative dry eye disease[J]. *Clinical Ophthalmology*,2017:1167-1173.
- [21]Lan C C E, Ho P Y, Wu C S, et al. LED 590 nm photomodulation reduces UVA-induced metalloproteinase-1 expression via upregulation of antioxidant enzyme catalase[J]. *Journal of Dermatological Science*,2015,78(2):125-132.
- [22]Huo Y, Mo Y, Wu Y, et al. Therapeutic effect of intense pulsed light with optimal pulse technology on meibomian gland dysfunction with and without ocular Demodex infestation[J]. *Annals of Translational Medicine*,2021,9(3):238.
- [23]Gao Y F, Liu R J, Li Y X, et al. Comparison of anti-inflammatory effects of intense pulsed light with tobramycin/dexamethasone plus warm compress on dry eye associated meibomian gland dysfunction[J]. *International Journal of Ophthalmology*,2019,12(11):1708.
- [24]Pérez-Silguero M A, Pérez-Silguero D, Rivero-Santana A, et al. Combined intense pulsed light and low-level light therapy for the treatment of dry eye: a retrospective before - after study with one-year follow-up[J]. *Clinical Ophthalmology*,2021:2133-2140.
- [25]Wu Y, Mou Y, Zhang Y, et al. Efficacy of intense pulsed light combined blood extract eye drops for treatment of nociceptive pain in dry eye patients[J]. *Journal of Clinical Medicine*,2022,11(5):1312.
- [26]Huo Y, Wan Q, Hou X, et al. Therapeutic effect of intense pulsed light in patients with Sjögren's syndrome related dry eye[J]. *Journal of Clinical Medicine*,2022,11(5):1377.
- [27]Tashbayev B, Yazdani M, Arita R, et al. Intense pulsed light treatment in meibomian gland dysfunction: a concise review[J]. *The ocular surface*,2020,18(4):583-594.
- [28]Zhao H, Wu S N, Shao Y, et al. Lipidomics profiles revealed alterations in patients with meibomian gland dysfunction after exposure to intense pulsed light[J]. *Frontiers in Neurology*,2022,13:827544.
- [29]Iradier M T, Del Buey M Á, Peris-Martínez C, et al. Characterization and prediction of the clinical outcome of intense pulsed light-based treatment in dry eye associated to meibomian gland dysfunction[J]. *Journal of Clinical Medicine*,2021,10(16):3573.

作者简介: 于洋 (1988-), 女, 汉族, 黑龙江人, 硕士, 单位: 珠海爱尔眼科医院, 职称: 主治, 研究方向: 角膜眼表、白内障、眼底病。