

# 强脉冲光治疗重度慢性眼移植抗宿主病的安全性和有效性

阴小月<sup>1,2</sup>, 王贺<sup>2</sup>, 张照委<sup>1</sup>, 王侂宁<sup>1,2</sup>, 张玲<sup>1</sup>, 李明新<sup>2</sup>

引用: 阴小月, 王贺, 张照委, 等. 强脉冲光治疗重度慢性眼移植抗宿主病的安全性和有效性. 国际眼科杂志 2023; 23(7): 1104-1113

基金项目: 徐州医科大学附属医院发展基金资助项目 (No. XYFY2021012)

作者单位: <sup>1</sup>(221004) 中国江苏省徐州市, 徐州医科大学研究生院; <sup>2</sup>(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: 阴小月, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病。

通讯作者: 李明新, 毕业于北京大学, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底疾病与眼外伤. [lmx216@vip.sina.com](mailto:lmx216@vip.sina.com)

收稿日期: 2022-11-08 修回日期: 2023-06-12

## 摘要

**目的:** 探讨强脉冲光治疗重度慢性眼移植抗宿主病 (coGVHD) 的安全性和有效性。

**方法:** 前瞻性随机对照研究。选取于 2022-01/09 就诊于徐州医科大学附属医院, 既往行异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT), 并经我院血液科、眼科诊断为重度 coGVHD 患者 35 例 35 眼, 若双眼符合入组标准, 则随机选择一眼纳入研究, 若单眼符合入组标准, 则选择此眼纳入研究。对照组患者以右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液每天 4 次、环孢素滴眼液每天 2 次滴眼治疗, 试验组在此基础上加强脉冲光治疗, 每 2wk 1 次, 共 4 次, 在治疗前、治疗后 2wk, 1、2mo 进行评估。评估指标包括: 眼表疾病指数 (OSDI) 评分、最佳矫正视力 (BCVA)、眼压 (IOP)、泪膜高度 (TMH)、无创泪膜破裂时间 (NIBUT)、结膜充血 (CIS)、睑板腺面积比例 (MGAP)、睑板腺功能评估 (MGE)、角膜荧光素染色评分 (CFS)、结膜丽丝胺绿染色评分 (CLGS)、睑缘异常评分 (LMAS)、Schirmer I 试验 (S I t)。

**结果:** 治疗后两组患者 OSDI 评分、TMH、NIBUT、BCVA、CFS、CLGS、CIS 均较治疗前改善 (均  $P < 0.05$ ), 其中 NIBUT、CFS、CLGS 试验组改善更加明显。对照组上下眼睑 MGAP、MGE 及 LMAS 治疗前后均无明显改变 ( $P > 0.05$ ), 试验组除上眼睑 MGAP 较治疗前无差异外 ( $P > 0.05$ ), 下眼睑 MGAP、上下眼睑 MGE 及 LMAS 均较治疗前改善 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前后 S I t 和 IOP 均无差异 ( $P > 0.05$ )。随访期间患者并未出现治疗区域皮肤烫伤、红肿、睫毛脱落等不良反应。

**结论:** 强脉冲光治疗重度慢性眼移植抗宿主病安全有效, 可显著改善患者症状及体征、提高泪膜稳定性。

**关键词:** 慢性眼移植抗宿主病; 强脉冲光; 睑板腺功能障碍; 干眼; 炎症

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.7.09

## Safety and efficacy of intense pulsed light in the treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease

Xiao-Yue Yin<sup>1,2</sup>, He Wang<sup>2</sup>, Zhao-Wei Zhang<sup>1</sup>, Yi-Ning Wang<sup>1,2</sup>, Ling Zhang<sup>1</sup>, Ming-Xin Li<sup>2</sup>

**Foundation item:** Development Fund of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University (No.XYFY2021012)

<sup>1</sup>Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Ming-Xin Li. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. [lmx216@vip.sina.com](mailto:lmx216@vip.sina.com)

Received: 2022-11-08 Accepted: 2023-06-12

## Abstract

• **AIM:** To investigate the safety and efficacy of intense pulsed light in the treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease.

• **METHODS:** Prospective randomized controlled study. A total of 35 cases (35 eyes), who had a history of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January to September 2022 and were diagnosed by our hospital's hematology and ophthalmology departments with severe chronic ocular graft-versus-host disease (coGVHD) were selected. One eye was randomly selected for inclusion in the study if both eyes met the enrollment criteria, and the eye was selected if a single eye met the enrollment criteria. All patients were administrated with Dextran and Hypromellose eye drops 4 times a day and Cyclosporine eye drops twice a day. The experimental group was additionally treated with intense pulsed light, once every two weeks a week, for 4 times in total. The evaluation indicators were evaluated before treatment and 2wk, 1 and 2mo after treatment. The evaluation indicators include ocular surface disease index (OSDI) score, best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), tear meniscus height (TMH), non-invasive break-up time (NIBUT), conjunctival injection score (CIS), meibomian gland area proportion (MGAP), meibomian gland evaluation (MGE), cornea fluorescein staining (CFS), conjunctival lissamine green staining (CLGS), lid margin abnormality score (LMAS), and Schirmer's I test (S I t).

• **RESULTS:** After treatment, OSDI score, TMH, NIBUT, BCVA, CFS, CLGS, and CIS improved in both groups compared with those before treatment (all  $P < 0.05$ ), with NIBUT, CFS and CLGS showing more significant improvements in the test group. In the control group, MGAP, MGE of the upper and lower eyelids and LMAS did not change significantly before and after treatment ( $P > 0.05$ ), while in the experimental group, MGAP of the lower eyelids, MGE of upper and lower eyelids and LMAS improved compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), except for MGAP of the upper eyelids, which did not differ from that before treatment ( $P > 0.05$ ). There was no difference in S I t and IOP between the two groups before and after treatment ( $P > 0.05$ ). Patients did not experience adverse reactions such as skin burns, redness and swelling in the treated area and eyelash loss during the follow-up period.

• **CONCLUSION:** Intense pulsed light is safe and effective in the treatment of severe coGVHD, which can significantly improve the symptoms and signs of patients and enhance the stability of tear film.

• **KEYWORDS:** chronic ocular graft-versus-host disease; intense pulsed light; meibomian gland dysfunction; dry eye; inflammation

**Citation:** Yin XY, Wang H, Zhang ZW, et al. Safety and efficacy of intense pulsed light in the treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(7):1104-1113

## 0 引言

移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 是异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 主要且严重的并发症<sup>[1]</sup>, 据统计 GVHD 发病率在 30%~70%, 根据其临床表现及发病时间, 分为急性 GVHD (acular GVHD, aGVHD) 和慢性 GVHD (chronic GVHD, cGVHD), cGVHD 累及皮肤、肺、口腔、肝脏、肾脏、眼、生殖道等全身多个器官, 眼部是 cGVHD 常见的靶器官<sup>[2]</sup>。cGVHD 患者中有 60%~90% 出现持续干眼, 称为慢性眼移植物抗宿主病 (chronic ocular graft-versus-host disease, coGVHD)<sup>[3]</sup>。目前 coGVHD 的发病机制不明, 大部分学者认为 coGVHD 的特征是 T 细胞介导的免疫性炎症损伤, 主要累及眼表组织, 进一步导致组织纤维化<sup>[4]</sup>。患者早期通常表现出干眼的症状, 如眼干、眼痛、异物感、疲劳感、畏光、流泪、视物模糊、视力波动等, 发展到晚期而出现角膜溃疡、睑球黏连等<sup>[1,2,5]</sup>, 严重影响患者的生活质量<sup>[1,6]</sup>。目前 coGVHD 的治疗以减少眼表炎症为核心, 局部免疫抑制剂滴眼液为一线治疗, 如环孢素滴眼液, 而激素类滴眼液也有益于减轻眼表炎症, 但需注意监测眼压变化及观察白内障等不良反应。补充泪液以不含防腐剂的人工泪液为主, 另外局部促泪液分泌剂对此类患者也有效。物理治疗如热敷、睑板腺按摩及睑缘清洁有利于减少泪液的蒸发, 特殊治疗包括泪点栓塞、湿房镜、自体血清、角膜接触镜和手术治疗等<sup>[7-9]</sup>。

强脉冲光 (intense pulsed light, IPL) 作为一种新兴的治疗干眼的方法, 首次发现在眼科使用 IPL 装置的报告可

追溯到 2002 年, 当时 Toyos 等<sup>[10]</sup> 用 IPL 治疗酒渣鼻时观察到睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 相关干眼患者的眼表症状改善。IPL 是一种非激光、高强度光源, 其波长通常在 500~1200nm 范围内<sup>[11]</sup>。由于 IPL 具有加热、液化睑脂, 疏通睑板腺和减少蠕形螨及细菌的滋生等作用, 目前主要用于睑板腺功能障碍所致干眼及蠕形螨睑缘炎<sup>[12]</sup>。据我们所知目前研究强脉冲光治疗 coGVHD 较少, 本研究通过强脉冲光应用于 coGVHD, 评估强脉冲光治疗此类干眼的疗效性和安全性。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 采取前瞻性随机对照临床研究, 2022-01/09 招募经徐州医科大学附属医院就诊, 既往行 allo-HSCT, 并经我院血液科、眼科诊断为 coGVHD 患者 35 例 35 眼, 若双眼符合入组标准, 则随机选择一眼纳入研究, 若单眼符合入组标准, 则选择此眼纳入研究。采用随机数字表法将患者随机分为两组, 其中试验组 20 例 20 眼, 对照组 15 例 15 眼。纳入标准: (1) 经我院血液科、眼科诊断为 coGVHD, 诊断根据国际 coGVHD 共识小组 (the International Consensus Criteria on oGVHD, ICCGVHD) 制定的共识标准<sup>[13]</sup>。(2) 根据《中国干眼专家共识: 检查和诊断 (2020 年)》<sup>[14]</sup> 经过我院眼科诊断为重度干眼患者。(3) 年龄  $\geq 18$  岁, 并自愿参与本研究。排除标准: (1) 有角膜接触镜配戴史患者; (2) 6mo 内有眼表炎症患者, 如角膜炎、结膜炎等; (3) 眼部手术史或重大外伤患者; (4) 其他全身疾病相关干眼患者, 如干燥综合征、黏膜类天疱疮、Stevens Johnson 综合征、糖尿病、银屑病、Graves 病及天疱疮等; (5) 角膜上皮剥脱、角膜穿孔等患者; (6) 怀孕、不能配合或不能完成随访等患者; (7) 治疗区域皮肤破损、皮肤癌变、对光敏感等患者。本研究通过徐州医科大学附属医院伦理委员会审查并批准开展 (伦理号: XYFY2022-KL232-01), 所有患者已签署试验知情同意书和治疗知情同意书。

**1.2 方法** 所有患者均以右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液每天 4 次、环孢素滴眼液每天 2 次滴眼治疗, 试验组在此基础上加以强脉冲光治疗, 每 2wk 1 次, 共 4 次。

**1.2.1 IPL 治疗方法** 根据《强脉冲光治疗睑板腺功能障碍及其相关干眼专家共识 (2022)》<sup>[12]</sup> 进行治疗。选择 M22 的优化脉冲技术。中国人的皮肤类型属于 III~IV 型<sup>[15]</sup>, 滤光片选择 590nm, 根据患者耐受程度选择能量梯度 10~16J, 脉宽为 6ms, 脉冲延迟为 50ms。治疗步骤: (1) 嘱患者清洁面部, 彻底清洗防晒霜等阻光物质。(2) 用眼罩遮盖患者眼部, 并嘱患者全程闭眼。(3) 涂治疗用凝胶: 双眼下睑及鼻背部均匀涂抹治疗用凝胶, 厚度约 2mm。(4) 光斑测试: 在一侧耳际前, 面颊部打一测试光斑, 询问患者有温热感或轻微刺痛感者为正常的治疗反应。(5) 用最佳治疗能量, 将光导治疗头轻置于凝胶上, 从患者一侧耳际开始发射光斑, 沿下睑, 尽量靠近睑缘处进行照射, 对颧骨区、下眼睑及面部、鼻部进行治疗, 直至另一侧耳际。光斑重叠部分不应超过 10%。完整操作 2 遍。

**1.2.2 观察指标** 比较两组患者治疗前, 治疗后 2wk, 1、2mo 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、眼压 (intraocular pressure, IOP)、眼表疾病指数 (ocular surface disease index, OSDI) 评分、无创泪膜破裂时间 (non-invasive break-up time, NIBUT)、使用眼表综合分析仪自动测量泪河高度 (tear meniscus height, TMH) 和结膜充血

(conjunctival injection score, CIS)、睑板腺面积比例(meibomian gland area proportion, MGAP)、睑板腺功能评估(meibomian gland evaluation, MGE)、角膜荧光素染色检查(cornea fluorescein staining, CFS)、结膜丽丝胺绿染色检查(conjunctival lissamine green staining, CLGS)、睑缘异常评分(lid margin abnormality score, LMAS)、Schirmer I 试验(Schirmer's I test, S I t)。

**1.2.2.1 OSDI 评分** OSDI 共 12 项问题, OSDI 得分 = (25 × 总分) / 回答的问题数, 总分 100 分, 分数越高表明主观症状越严重<sup>[16-17]</sup>。所有问卷均由同一位医师进行询问并统计分数。

**1.2.2.2 NIBUT 检查** 嘱患者正常瞬目后连续瞬目 2 次后, 使用眼表综合分析仪进行对焦, 保持 10s 不瞬目, 自动测量出患者角膜 Placido 环第一次破裂测出的时间, 即为泪膜破裂时间(TBUT), 分为首次(NIBUT<sub>f</sub>)和平均泪膜破裂时间(NIBUT<sub>av</sub>)<sup>[18]</sup>, 测量 3 次, 取其平均值。

**1.2.2.3 MGAP 检查** 翻转上下眼睑后利用眼表综合分析仪睑板腺成像技术获取睑板腺红外成像, 使用 Image J 软件手动计算出上下睑板腺的面积比例。

**1.2.2.4 MGE 检查** 在裂隙灯下, 由同一位医师挤压眼睑, 每只眼分为 3 个位置(鼻侧、中间、颞侧), 每个位置 5 个腺体, 共计 15 个腺体开口, 对患者睑板腺分泌功能进行评分, 每只眼上下眼睑分别评分, 评分标准参照《我国睑板腺功能障碍诊断与治疗专家共识(2017 年)》<sup>[19]</sup>。睑板腺分泌功能评分(meibomian gland secretory function score, MGSFS)标准: 挤压眼睑, 0 分: 5 个腺体均具有分泌物排出能力; 1 分: 3 或 4 条腺体具有分泌物排出能力; 2 分: 1 或 2 条腺体具有分泌物排出能力; 3 分: 睑板腺腺体均不具有分泌物排出能力。总分合计 0~9 分。睑板腺分泌物性状评分(meibomian gland secretion quality score, MGSQS)标准<sup>[20]</sup>: 每条睑板腺分别计分, 3 分: 分泌液体透明、清亮; 2 分: 白色或黄白色浓厚分泌物; 1 分: 浓稠如牙膏状分泌物, 0 分: 无分泌物排出。1 次按压可覆盖 5 个相邻睑板腺开口, 按顺序评估鼻侧、中央、颞侧腺体, 共观察 15 条腺体, 总分 0~45 分。

**1.2.2.5 LMAS 检查** 在裂隙灯下由同一位医师根据以下 4 个标准<sup>[19,21]</sup>, 对眼睑边缘进行 0~4 分的异常评估: 眼睑边缘钝圆或不规则、睑缘充血、睑板腺开口异常和黏膜皮肤连接处移位。

**1.2.2.6 CFS 检查** 用生理盐水浸湿荧光素染色条接触患者下颞侧睑结膜面, 嘱患者眨眼 5 次后在裂隙灯显微镜下用钴蓝光进行观察。将角膜分为 4 个象限, 每个象限单独计算, 0 分: 无染色; 1 分: 1~30 个染色点; 2 分: 染色点 >30 个但各点之间无融合; 3 分: 染色已融合或见大片染色。总分合计 0~12 分<sup>[22]</sup>。

**1.2.2.7 CLGS 检查** 用无防腐剂的生理盐水湿润丽丝胺绿染色条接触下颞侧球结膜, 嘱患者眨眼 5 次后。在裂隙灯下将眼表面分为鼻侧睑裂区球结膜、角膜、颞侧睑裂区球结膜 3 个区域, 每一区域的染色程度分 0~3 分, 0 分: 无染色; 1 分: 少量散在点状染色; 2 分: 较多点状染色但未融合成片; 3 分: 出现片状染色, 共计 0~9 分<sup>[22]</sup>。

**1.2.2.8 S I t 检查** 无需行表面麻醉, 轻轻拉开下睑, 将折叠的泪液分泌试纸条放在下睑中外 1/3 下睑结膜穹窿内, 5min 后, 读取泪液浸湿的长度。

**1.2.2.9 安全性评估** 随访期间观察是否有治疗区域皮肤烫伤、红肿、睫毛脱落等不良反应。

统计学分析: 采用 SPSS26.0 软件进行统计分析。用 Shapiro-Wilk 检验对计量资料进行正态性检验, 符合正态分布的数据使用  $\bar{x} \pm s$  表示, 重复测量数据采用重复测量数据的方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。不符合正态分布的数据以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 使用广义估计方程进行比较。计数资料以频数(*n*)表示, 组间比较采用 Fisher 精确检验。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** 本研究共纳入患者 35 例 35 眼, 研究期间有 2 例患者因个人原因退出研究, 最终纳入患者 33 例 33 眼, 其中试验组 18 例 18 眼, 对照组 15 例 15 眼。两组患者治疗前一般资料和治疗情况比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1、2。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较

组别	例数 (眼数)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别(例, %)		移植年限 ( $\bar{x} \pm s$ , a)	干眼年限 ( $\bar{x} \pm s$ , a)	原发病(例, %)		
			男	女			急性粒细胞 白血病	MDS	急性淋巴 细胞白血病
试验组	18(18)	41.5±9.39	7(39)	11(61)	6.22±2.76	2.56±1.14	6(33)	9(50)	3(17)
对照组	15(15)	41.2±10.39	5(33)	10(67)	6.60±2.82	2.67±1.11	7(47)	6(40)	2(13)
<i>t</i> /Fisher		0.087			-0.388	-0.281			
<i>P</i>		0.380	1.000		0.953	0.775	0.493	0.729	1.000

注: 对照组: 右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗; 试验组: 在对照组基础上联合强脉冲光治疗。

表 2 两组患者治疗情况比较

组别	例数 (眼数)	是否其他器官排异			口服全身用药		局部治疗					
		肝脏	皮肤	口腔	口服激素	口服免疫 抑制剂	抗生素 制剂	人工 泪液	激素类 制剂	局部免疫 抑制剂	促角膜上皮生长 因子滴眼制剂	热敷、睑板 腺按摩
试验组	18(18)	1(6)	15(83)	4(22)	3(17)	4(22)	6(40)	15(83)	7(39)	5(28)	14(78)	2(11)
对照组	15(15)	0	12(80)	5(33)	1(7)	2(13)	4(27)	12(80)	5(33)	4(27)	7(47)	2(13)
<i>P</i>		1.000	1.000	0.697	0.607	0.665	0.772	1.000	1.000	1.000	0.083	1.000

注: 对照组: 右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗; 试验组: 在对照组基础上联合强脉冲光治疗。

**2.2 两组患者治疗前后 OSDI 评分比较** 两组患者治疗前后 OSDI 评分组间比较差异无统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 0.337, P_{\text{组间}} > 0.05$ ), 时间和交互作用差异均有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 127.409, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 15.074, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ )。各组内进一步两两比较的结果见表 3。

**2.3 两组患者治疗前后 TMH 比较** 两组患者治疗前后 TMH 组间比较差异无统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 0.642, P_{\text{组间}} > 0.05$ ), 时间和交互作用差异均有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 47.130, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 5.504, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ )。各组内进一步两两比较的结果见表 4。

**2.4 两组患者治疗前后 NIBUT<sub>f</sub> 比较** 两组患者治疗前后 NIBUT<sub>f</sub> 比较, 差异均有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 10.839, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 29.688, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 5.743, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ )。两组患者治疗前 NIBUT<sub>f</sub> 比较差异无统计学意义 ( $P = 0.907$ ), 治疗后 2wk, 1、2mo 比较差异均有统计学意义

( $P < 0.05$ )。各组内进一步两两比较结果见表 5。

**2.5 两组患者治疗前后 NIBUT<sub>av</sub> 比较** 两组患者治疗前后 NIBUT<sub>av</sub> 比较差异均有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 10.441, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 64.879, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 15.109, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ )。两组患者治疗前、治疗后 2wk NIBUT<sub>av</sub> 比较差异无统计学意义 ( $PP > 0.05$ ), 治疗后 1、2mo 比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。各组内进一步两两比较结果见表 6。

**2.6 两组患者治疗前后 CFS 比较** 两组患者治疗前后 CFS 比较差异均有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 4.408, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 280.151, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 32.349, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ )。两组患者治疗前、治疗后 2wk, 1mo CFS 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗后 2mo 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。各组内进一步两两比较的结果见表 7。两组典型病例治疗前后 CFS 情况见图 1。

表 3 两组患者治疗前后 OSDI 评分比较

( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	65.83±11.75	61.22±11.12 <sup>a</sup>	52.89±10.91 <sup>a,c</sup>	47.33±10.47 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	63.40±12.09	61.60±11.93 <sup>a</sup>	57.87±11.99 <sup>a,c</sup>	53.47±10.09 <sup>a,c,e</sup>

注: 对照组: 右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗; 试验组: 在对照组基础上联合强脉冲光治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

表 4 两组患者治疗前后 TMH 比较

( $\bar{x} \pm s$ , mm)

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	0.11±0.03	0.13±0.03 <sup>a</sup>	0.14±0.03 <sup>a,c</sup>	0.15±0.03 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	0.12±0.03	0.12±0.02	0.13±0.02 <sup>a,c</sup>	0.14±0.02 <sup>a,c,e</sup>

注: 对照组: 右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗; 试验组: 在对照组基础上联合强脉冲光治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

表 5 两组患者治疗前后 NIBUT<sub>f</sub> 比较

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

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	1.67±0.73	2.47±1.05 <sup>a</sup>	3.09±1.32 <sup>a</sup>	4.62±1.39 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	1.70±0.90	1.67±0.94	2.07±0.93	2.94±0.96 <sup>a,c,e</sup>
<i>t</i>		-0.117	2.270	2.157	3.957
<i>P</i>		0.907	0.030	0.017	<0.001

注: 对照组: 右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗; 试验组: 在对照组基础上联合强脉冲光治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

表 6 两组患者治疗前后 NIBUT<sub>av</sub> 比较

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

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	2.53±1.42	3.52±1.72 <sup>a</sup>	4.42±1.69 <sup>a</sup>	6.77±1.66 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	2.38±1.37	2.43±1.34	2.79±1.32	4.33±1.18 <sup>a,c,e</sup>
<i>t</i>		0.313	2.008	3.044	4.793
<i>P</i>		0.756	0.053	0.005	<0.001

注: 对照组: 右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗; 试验组: 在对照组基础上联合强脉冲光治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

表 7 两组患者治疗前后 CFS 比较

( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	9.06±1.89	7.50±2.28 <sup>a</sup>	5.94±2.49 <sup>a,c</sup>	2.83±1.51 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	9.07±1.71	8.47±1.92 <sup>a</sup>	7.27±1.83 <sup>a,c</sup>	6.07±1.91 <sup>a,c,e</sup>
<i>t</i>		-0.018	-1.300	1.709	-5.445
<i>P</i>		0.986	0.203	0.098	<0.001

注: 对照组: 右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗; 试验组: 在对照组基础上联合强脉冲光治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

**2.7 两组患者治疗前后 CLGS 比较** 两组患者治疗前后 CLGS 比较差异均有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 4.836, P_{\text{组间}} < 0.05$ ;  $F_{\text{时间}} = 216.961, P_{\text{时间}} < 0.05$ ;  $F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 20.273, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ )。两组患者治疗前、治疗后 2wk CLGS 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，治疗后 1、2mo 比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。各组内进一步两两比较结果见表 8。两组典型病例治疗前后 CLGS 情况见图 2。

**2.8 两组患者治疗前后 CIS 比较** 两组患者治疗前后 CIS 比较时间和交互作用差异均有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 88.899, P_{\text{时间}} < 0.05$ ;  $F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 5.180, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ )，但组间比较差异无统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 0.768, P_{\text{组间}} > 0.05$ )。各组内进一步两两比较结果见表 9。两组典型病例治疗前后眼前节照相见图 3。

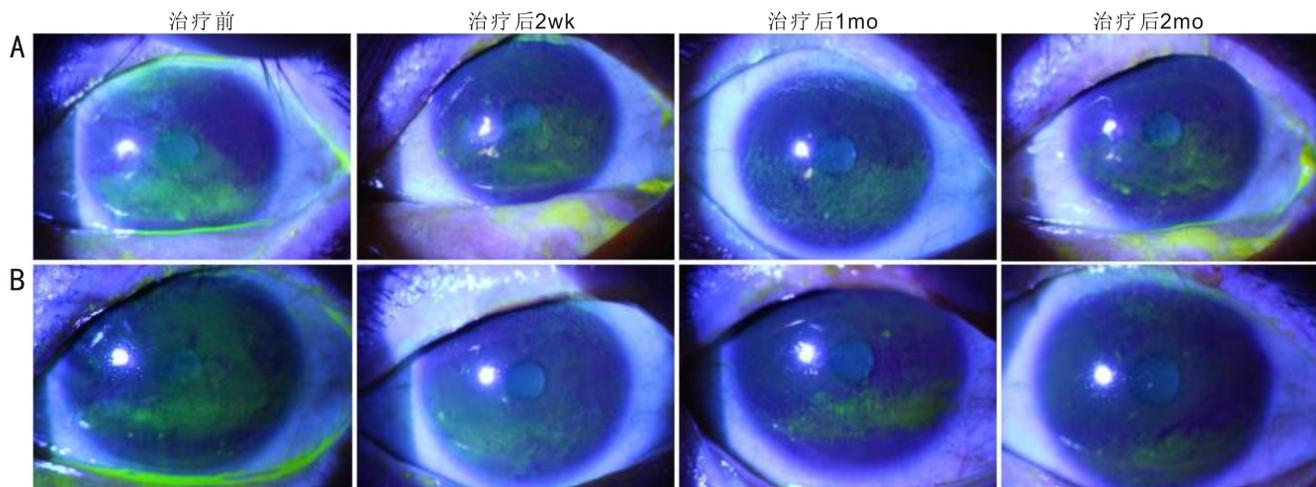


图 1 两组典型病例治疗前后 CFS 情况 A: 对照组患者右眼治疗后角膜荧光素着染逐渐减轻; B: 试验组患者左眼角膜荧光素着染逐渐减轻, 相较对照组明显。

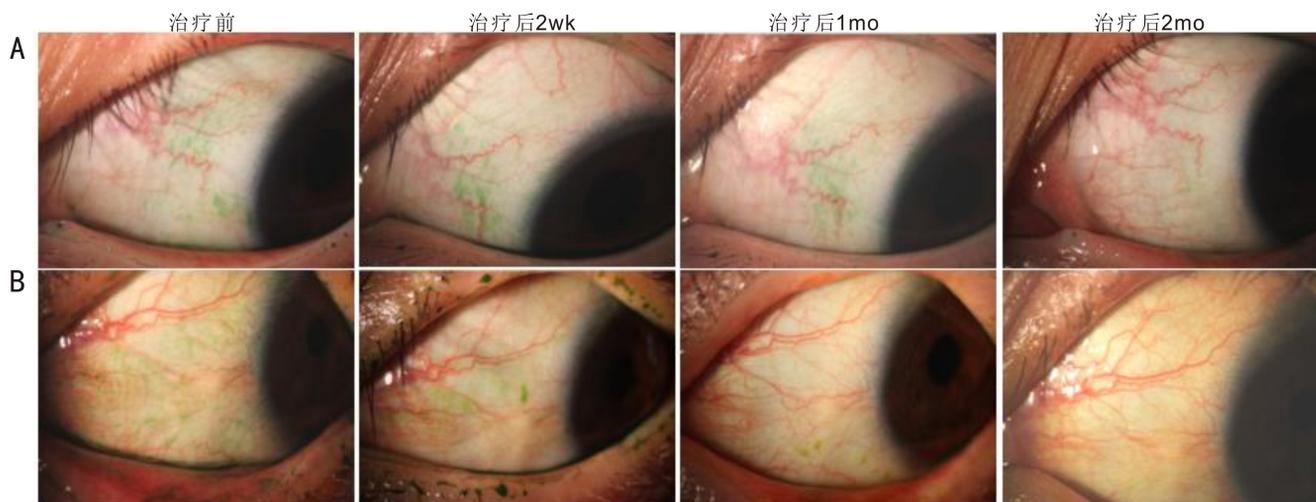


图 2 两组典型病例治疗前后 CLGS 情况 A: 对照组患者左眼鼻侧治疗后 CLGS 逐渐减轻; B: 试验组患者左眼鼻侧 CLGS 逐渐减轻, 相较对照组明显。

表 8 两组患者治疗前后 CLGS 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	6.83±1.38	5.72±1.60 <sup>a</sup>	3.94±1.63 <sup>a,c</sup>	1.78±1.11 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	6.80±1.15	6.13±1.25 <sup>a</sup>	5.27±1.22 <sup>a,c</sup>	4.07±1.49 <sup>a,c,e</sup>
<i>t</i>		0.074	-0.810	-2.594	-5.053
<i>P</i>		0.941	0.424	0.014	<0.001

注: 对照组: 右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗; 试验组: 在对照组基础上联合强脉冲光治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

表 9 两组患者治疗前后 CIS 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	2.68±0.83	2.23±0.91 <sup>a</sup>	1.70±0.81 <sup>a,c</sup>	1.24±0.79 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	2.61±0.76	2.45±0.77	2.06±0.55 <sup>a,c</sup>	1.63±0.56 <sup>a,c,e</sup>

注: 对照组: 右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗; 试验组: 在对照组基础上联合强脉冲光治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

**2.9 两组患者治疗前后 BCVA 比较** 两组患者治疗前后 BCVA 比较时间和交互作用差异均有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 35.223, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 3.782, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ ), 但组间比较差异无统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 0.638, P_{\text{组间}} > 0.05$ )。各组内进一步两两比较结果见表 10。

**2.10 两组患者治疗前后上眼睑 MGAP 比较** 两组患者治疗前后上眼睑 MGAP 比较差异均无统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 0.143, P_{\text{组间}} > 0.05; F_{\text{时间}} = 0.848, P_{\text{时间}} > 0.05; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 0.982,$

$P_{\text{时间} \times \text{组间}} > 0.05$ ), 见表 11。

**2.11 两组患者治疗前后下眼睑 MGAP 比较** 两组患者治疗前后下眼睑 MGAP 比较时间和交互作用差异有统计学意义 ( $F_{\text{时间}} = 45.760, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 43.670, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ ), 组间比较差异无统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 0.106, P_{\text{组间}} > 0.05$ )。各组内进一步两两比较结果见表 12。两组典型病例治疗前后睑板腺红外照相情况见图 4。

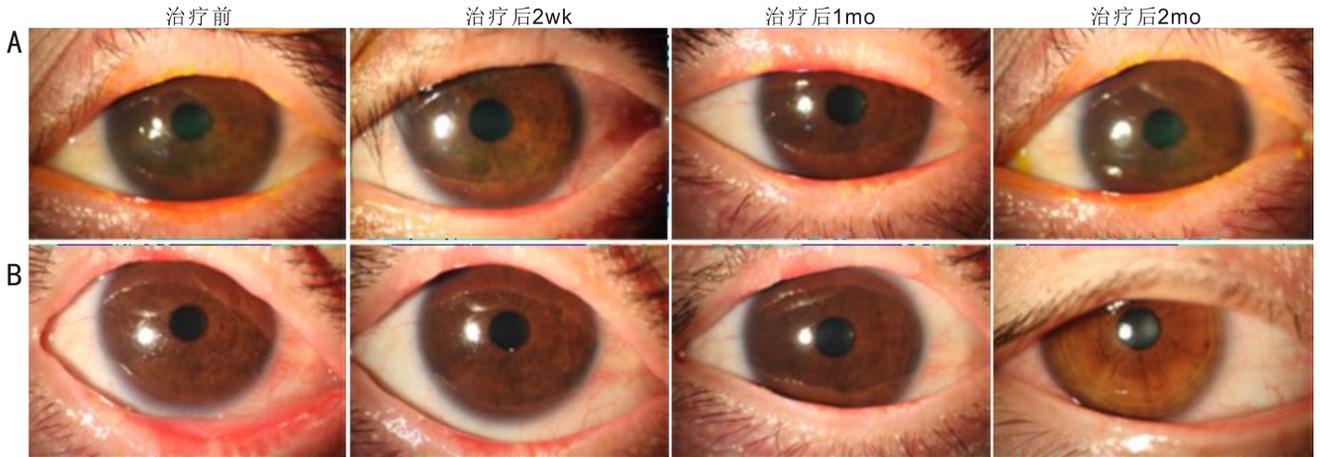


图 3 两组典型病例治疗前后眼前节照相情况 A: 对照组患者右眼, 治疗后结膜充血逐渐减轻, 睑缘的充血及状态无明显变化; B: 试验组患者左眼, 治疗后不仅结膜充血逐渐减轻, 相较对照组明显, 睑缘的充血也逐渐减轻, 睑缘从钝圆变得锐利。

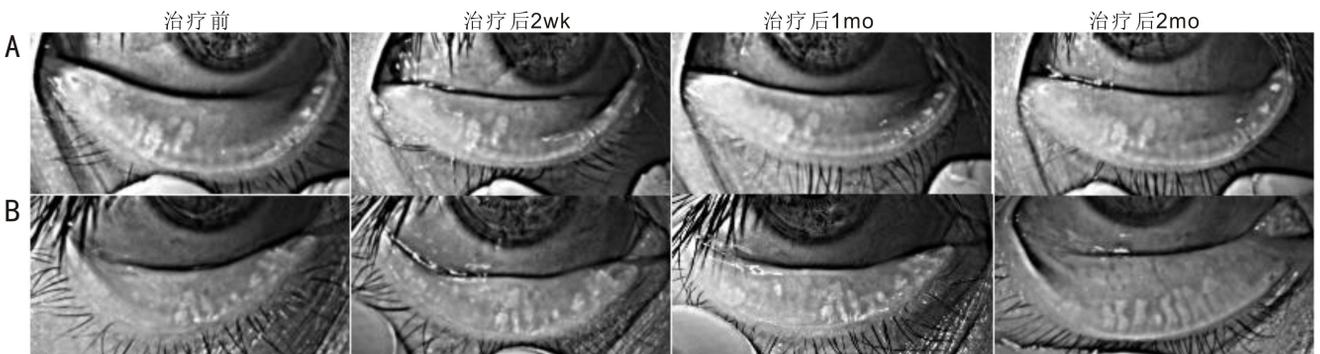


图 4 两组典型病例治疗前后睑板腺红外照相情况 A: 对照组患者左眼下睑板腺, 治疗后睑板腺面积无明显变化; B: 试验组患者右眼下睑板腺, 治疗后患者下睑睑板腺面积在治疗后 2wk, 1mo 无明显改变, 但治疗后 2mo 时睑板腺面积增加, 且腺体边缘清晰度较前增加。

表 10 两组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	0.51±0.22	0.47±0.21 <sup>a</sup>	0.39±0.19 <sup>a,c</sup>	0.29±0.16 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	0.51±0.20	0.51±0.21	0.46±0.17 <sup>a,c</sup>	0.39±0.20 <sup>a,c,e</sup>

注: 对照组: 右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗; 试验组: 在对照组基础上联合强脉冲光治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

表 11 两组患者治疗前后上眼睑 MGAP 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	48.83±9.35	48.83±9.35	48.90±9.32	48.98±9.38
对照组	15	47.69±8.95	47.69±8.92	47.69±8.94	47.69±8.94

注: 对照组: 右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗; 试验组: 在对照组基础上联合强脉冲光治疗。

表 12 两组患者治疗前后下眼睑 MGAP 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	23.02±8.40	23.15±8.32	23.21±8.40	29.74±7.66 <sup>a</sup>
对照组	15	25.65±7.48	25.65±7.49	25.64±7.48	25.72±7.49

注: 对照组: 右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗; 试验组: 在对照组基础上联合强脉冲光治疗; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前。

**2.12 两组患者治疗前后上眼睑 MGSFS 比较** 两组患者治疗前后上眼睑 MGSFS 比较差异均有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 6.760, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 77.123, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 50.439, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ )。两组患者治疗前、治疗后 2wk 上眼睑 MGSFS 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，治疗后 1、2mo 比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。各组内进一步两两比较的结果见表 13。

**2.13 两组患者治疗前后下眼睑 MGSFS 比较** 两组患者治疗前后下眼睑 MGSFS 比较差异均有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 4.981, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 73.147, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 45.126, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ )。两组患者治疗前、治疗后 2wk 下眼睑 MGSFS 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，治疗后 1、2mo 比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。各组内进一步两两比较的结果见表 14。

**2.14 两组患者治疗前后上眼睑 MGSQS 比较** 两组患者治疗前后上眼睑 MGSQS 比较差异均有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 10.875, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 83.130, P_{\text{时间}} < 0.05;$

$F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 57.098, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ )。两组患者治疗前、治疗后 2wk 上眼睑 MGSQS 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，治疗后 1、2mo 比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。各组内进一步两两比较的结果见表 15。

**2.15 两组患者治疗前后下眼睑 MGSQS 比较** 两组患者治疗前后下眼睑 MGSQS 比较差异均有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 10.042, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 97.745, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 76.857, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ )。两组患者治疗前、治疗后 2wk 下眼睑 MGSQS 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，治疗后 1、2mo 比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。各组内进一步两两比较的结果见表 16。

**2.16 两组患者治疗前后 LMAS 比较** 两组患者治疗前后 LMAS 比较差异均有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 6.290, P_{\text{组间}} < 0.05; F_{\text{时间}} = 163.553, P_{\text{时间}} < 0.05; F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 114.428, P_{\text{时间} \times \text{组间}} < 0.05$ )。两组患者治疗前、治疗后 2wk LMAS 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，治疗后 1、2mo 比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。各组内进一步两两比较的结果见表 17。

表 13 两组患者治疗前后上眼睑 MGSFS 比较

( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	7.17±1.10	6.89±1.28	4.72±1.49 <sup>a,c</sup>	3.06±1.43 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	6.80±1.32	6.60±1.24	6.53±1.19	6.33±1.29
<i>t</i>		0.871	0.655	-3.809	-6.838
<i>P</i>		0.390	0.517	0.001	<0.001

注:对照组:右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗;试验组:在对照组基础上联合强脉冲光治疗;<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前;<sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk;<sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

表 14 两组患者治疗前后下眼睑 MGSFS 比较

( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	6.89±1.37	6.22±1.52 <sup>a</sup>	5.00±1.46 <sup>a,c</sup>	3.50±1.38 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	6.67±1.35	6.60±1.30	6.40±1.46	6.27±1.62
<i>t</i>		0.468	-0.760	-2.712	-5.288
<i>P</i>		0.643	0.453	0.011	<0.001

注:对照组:右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗;试验组:在对照组基础上联合强脉冲光治疗;<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前;<sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk;<sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

表 15 两组患者治疗前后上眼睑 MGSQS 比较

( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	4.83±2.07	5.11±1.97	8.00±1.78 <sup>a,c</sup>	12.28±2.49 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	4.73±2.34	4.80±2.48	5.00±2.62	5.47±2.80
<i>t</i>		0.130	0.402	3.901	7.392
<i>P</i>		0.897	0.691	<0.001	<0.001

注:对照组:右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗;试验组:在对照组基础上联合强脉冲光治疗;<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前;<sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk;<sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

表 16 两组患者治疗前后下眼睑 MGSQS 比较

( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	4.72±1.90	5.61±1.65 <sup>a</sup>	7.83±1.62 <sup>a,c</sup>	11.39±1.98 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	4.87±2.45	4.93±2.58	5.00±2.56	5.47±2.62
<i>t</i>		-0.191	0.915	3.862	7.410
<i>P</i>		0.850	0.367	0.001	<0.001

注:对照组:右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗;试验组:在对照组基础上联合强脉冲光治疗;<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前;<sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk;<sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

**2.17 两组患者治疗前后 S I t 比较** 两组患者治疗前后 S I t 比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 18。

**2.18 两组患者治疗前后眼压比较** 两组患者治疗前后眼压比较 差异均无统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 0.444, P_{\text{组间}} > 0.05$ ;  $F_{\text{时间}} = 0.574, P_{\text{时间}} > 0.05$ ;  $F_{\text{时间} \times \text{组间}} = 0.498, P_{\text{时间} \times \text{组间}} > 0.05$ ),见表 19。

**2.19 两组患者并发症情况** 随访期间均未观察到患者皮肤烫伤、红肿、睫毛脱落等不良反应。

### 3 讨论

coGVHD 的发病机制目前不明,大部分学者认为 coGVHD 的发病机制是供体来源的 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞识别宿主抗原,进一步激活免疫系统,免疫炎症损伤所致组织纤维化,主要累及包括泪腺<sup>[23]</sup>、睑板腺<sup>[24]</sup>、结膜<sup>[25]</sup>、角膜<sup>[26]</sup>等眼表组织,从而影响泪腺、睑板腺及结膜的分泌功能,破坏泪膜稳定性,进一步形成了泪液的高渗压和泪膜不稳定,泪液的高渗状态泪膜的不稳定又加剧和放大了眼表组织的炎症,炎症进一步损伤眼表组织,形成一个眼表炎症级联反应<sup>[4-5]</sup>。患者通常表现出严重的干眼症状,且由于眼表的免疫炎症作用,coGVHD 比一般干眼症状重,严重影响患者生活质量<sup>[6,27]</sup>。coGVHD 的治疗,目前缺乏详细眼部治疗指南,出现干眼症状时,通常根据干眼相关治疗指南进行治疗<sup>[4,8,28-29]</sup>。一线治疗仍然是人工泪液,且推荐使用不含防腐剂的人工泪液<sup>[7-8]</sup>。根据 coGVHD 目前研究得出的发病机制,炎症是干眼发生的核心,减轻眼表的炎症是仍然必不可少,一线抗炎治疗为免疫抑制剂滴眼液如环孢素滴眼液、他克莫司滴眼液,激素类滴眼液如氟米龙滴眼液有益于抗炎治疗,但禁用于角膜上皮损伤、基质变薄及感染患者,且使用过程中需严密监测眼压及观察白内障等不良反应<sup>[9]</sup>。应用目前治疗许多患者仍不能缓解眼表不适症状。

IPL 的工作原理是通过氩气腔室的触发电离产生的高强度光辐射<sup>[30]</sup>。IPL 使用依赖于特定的能量吸收团(发色团),发色团能够吸收来自这种宽光谱光波长(吸

收带)的能量,皮肤中血红蛋白、黑色素和水是 IPL 治疗的主要靶点,诱发热效应。其中血红蛋白受热变性、凝固,使异常血管闭塞,消除局部炎症源,是 IPL 主要的治疗原理<sup>[12,30]</sup>。强脉冲光治疗干眼的机制目前尚不明确,大多数学者认为其具有封闭睑缘异常血管及睑板腺的加热、液化达到疏通睑板腺的作用,还具有减少蠕形螨的附着及抗菌作用,目前主要运用于睑板腺功能障碍、蠕形螨睑缘炎相关干眼<sup>[12,31-32]</sup>。其有效性及安全性得以证实。

本研究发现两组患者 OSDI 评分及 BCVA 较治疗前明显改善,试验组的改善更为显著,但两组间比较无统计学意义,表明联合 IPL 治疗可改善 coGVHD 患者的症状。

此外有研究表明 GVHD 患者的眼睑皮肤松弛相比正常人程度更大,并认为这可能与泪液及眼睑中的 MMP-7、MMP-9 等弹性蛋白酶因子的上调,使眼睑弹性蛋白降解增加,从而眼睑的弹性纤维减少有关<sup>[33-34]</sup>。这可能导致 coGVHD 患者的睑缘位置不正及眨眼不完全,从而使泪液蒸发增加。研究表明 IPL 可促进成纤维细胞的增殖和新胶原纤维、弹性纤维的合成<sup>[35-36]</sup>,同时使泪液中 MMP-9 减少<sup>[37]</sup>,可能从机制上促使 coGVHD 的眼睑状态回复。这可能解释了本研究中 IPL 治疗 coGVHD 患者睑缘状态的改善。

睑板腺功能障碍是 coGVHD 最常见的表现之一,据报道发病率可达 47.8%<sup>[38]</sup>。既往研究已表明 coGVHD 患者中的睑板腺损伤,使用共聚焦显微镜观察到淋巴细胞聚集、浸润、假膜形成导致的导管上皮细胞破坏及脱落,最终在睑板腺的孔口、小管、导管和腺泡周围出现广泛纤维化<sup>[24]</sup>。MGD 患者发现睑板腺导管上皮的角化过度和油脂的黏性增加,引发导管阻塞促使局部炎症反应,进一步致导管囊性扩张,直至萎缩<sup>[39]</sup>。既往研究观察到 IPL 治疗 MGD 患者的睑板腺分泌功能、睑板腺分泌物评分改善<sup>[40-41]</sup>,将 IPL 应用到 coGVHD 患者中,仅在下睑发射光斑,观察到患者上下睑板腺分泌功能及睑板腺分泌物性状均改善,此与 Toyos 等<sup>[42]</sup>用于 MGD 的研究一致,并认为上

表 17 两组患者治疗前后 LMAS 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	2.93±0.46	2.74±0.48 <sup>a</sup>	2.26±0.47 <sup>a,c</sup>	1.37±0.45 <sup>a,c,e</sup>
对照组	15	2.85±0.58	2.81±0.59	2.73±0.59	2.71±0.60
<i>t</i>		0.479	-0.333	-2.592	-7.306
<i>P</i>		0.636	0.742	0.014	<0.001

注:对照组:右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗;试验组:在对照组基础上联合强脉冲光治疗;<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前;<sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 2wk;<sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 治疗后 1mo。

表 18 两组患者治疗前后 S I t 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	1.00(0.00, 1.13)	1.10(0.00, 1.28)	0.95(0.00, 1.28)	1.00(0.00, 1.28)
对照组	15	1.00(0.00, 1.50)	1.00(0.00, 1.50)	1.00(0.00, 1.60)	1.00(0.00, 1.60)

注:对照组:右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗;试验组:在对照组基础上联合强脉冲光治疗。

表 19 两组患者治疗前后眼压比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 2wk	治疗后 1mo	治疗后 2mo
试验组	18	16.26±1.59	16.40±1.45	16.36±1.63	16.70±1.79
对照组	15	16.17±1.41	16.23±1.57	15.90±1.73	16.13±1.61

注:对照组:右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液和环孢素滴眼液治疗;试验组:在对照组基础上联合强脉冲光治疗。

睑板腺功能改善与眼眶血管系统的有益因子(抗氧化剂、抗炎因子、热休克蛋白)的传递和皮肤、结缔组织间的热传递有关。而通过 Image J 计算出睑板腺面积比例,观察到 IPL 治疗后 coGVHD 患者的下睑睑板腺面积比例的增加,而上睑睑板腺面积比例较治疗前增加,但差异无统计学意义,这与既往研究不同,Huo 等<sup>[21]</sup>发现治疗干燥综合征相关干眼(SS-DE)后下睑睑板腺缺失无明显改善,Toyos 等<sup>[42]</sup>发现 IPL 治疗 MGD 后下睑睑板腺缺失评分无明显改善,而上睑睑板腺缺失面积评分较前改善,但差异无统计学意义。肖宇等<sup>[43]</sup> IPL 联合睑板腺按摩治疗 MGD 患者发现上下睑板腺缺失评分无明显改善。Hwang 等<sup>[44]</sup>回顾 37 例诊断为眼移植抗宿主病的患者后发现睑板腺可能不会受到不可逆转的损伤,可能进一步解释了 coGVHD 患者的睑板腺损伤与 SS-DE 和 MGD 所致的睑板腺损伤的不同,coGVHD 的核心可能在于炎症。

IPL 同时具有抗炎作用,D'Souza 等<sup>[37]</sup>在利用 IPL 治疗睑板腺功能障碍的顽固性干眼患者中测量泪液细胞因子水平,发现泪液中 IL-1 $\beta$ 、IL-17F、MMP-9 及 MMP-9/TIMP-1 水平降低;同样 Gao 等<sup>[45]</sup>发现 IPL 治疗后的泪液中炎症细胞因子的下降。对其免疫炎症方面是否有作用尚待明确,Di Marino 等<sup>[46]</sup>发现 IPL 联合低强度光治疗干燥综合征相关干眼(SS-DE)的 BUT、OSDI 等临床指标的改善,同样 Huo 等<sup>[21]</sup>也同样报道了 IPL 联合睑板腺按摩对于 SS-DE 患者具有良好的效果。既往研究中,Wang 等<sup>[47]</sup>研究发现环孢素滴眼液对于 coGVHD 患者眼表状态的改善,目前环孢素滴眼液成为治疗 coGVHD 的一线抗炎药物<sup>[9]</sup>。在本研究中,对照组中 BUT、CFS、CLGS 较治疗前改善表明使用人工泪液和环孢素滴眼液治疗 coGVHD 有效性,此与既往研究结果一致<sup>[47]</sup>,但联合 IPL 治疗后眼表指标的改善更明显,可能源于 IPL 的抗炎及增加泪膜的稳定性的作用。IPL 对于 coGVHD 炎症的直观作用仍然不明。

CD8<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>T 细胞浸润 coGVHD 患者泪腺中导管的上皮,导致组织损伤,并产生炎症反应,导致泪腺导管的纤维化,进一步引起泪液分泌减少<sup>[1,4]</sup>。既往研究表明环孢素滴眼液可使 S I t 增加<sup>[48]</sup>,本研究无论是对照组还是试验组均未出现 S I t 实测值统计学意义的升高,可能本研究纳入的均为严重的病例,这也与 Wang 等<sup>[47]</sup>研究结果一致。但患者的 TMH 较治疗前改善,可能由于炎症改善,泪膜稳定性改善,泪液蒸发减少,从而增加了 TMH。

既往研究报导<sup>[10]</sup> IPL 可能引起患者治疗区域皮肤烫伤、红肿、睫毛脱落等不良反应,但本研究随访期间并未观察到患者出现上述症状。

我们的研究发现 IPL 能有效改善患者眼表症状及体征,无明显副作用,具有安全性和有效性,且 IPL 对于重度 coGVHD 睑板腺功能的改善明显,同时增加泪膜稳定性。本研究存在不足:(1)本研究纳入的患者数量较少,观察周期较短,需要进一步扩大样本量研究;(2)患者上睑睑板腺功能及分泌性性状评分较前改善,但睑板腺面积无明显改善,可能由于观察周期太短;(3)另外传统观点认为 IPL 的主要治疗作用在于抗炎作用,本研究患者眼表状态的改善可能由于 IPL 的抗炎作用,但我们并未观察炎症因子水平的改变;(4)此外部分研究<sup>[49]</sup>发现 coGVHD 患者的角膜神经的减少及弯曲度增加,角膜神经改变是干眼的重

要指标,下一步我们将更加深入的进行眼表炎症因子、角膜神经等研究。

#### 参考文献

- 1 Carreno-Galeano JT, Dohlman TH, Kim S, et al. A review of ocular graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical presentation and management. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29(6):1190-1199
- 2 Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. the 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389-401.e1
- 3 Jacobs R, Tran U, Chen H, et al. Prevalence and risk factors associated with development of ocular GVHD defined by NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(11):1470-1473
- 4 Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocular Surf* 2017;15(3):438-510
- 5 Bruscolini A, Gharbiya M, Sacchetti M, et al. Involvement of ocular surface in graft-versus-host disease: an update from immunopathogenesis to treatment. *J Cell Physiol* 2021;236(9):6190-6199
- 6 Inamoto Y, Valdés-Sanz N, Ogawa Y, et al. Ocular Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Cell Transplantation: Expert Review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and Transplant Complications Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(2):e46-e54
- 7 Tung CI. Current approaches to treatment of ocular graft-versus-host disease. *Int Ophthalmol Clin* 2017;57(2):65-88
- 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:免疫性疾病相关性干眼(2021年). 中华眼科杂志 2021;57(12):898-907
- 9 赵文心, 梁凌毅. 慢性眼移植抗宿主病的临床特点及相关机制的新进展. 器官移植 2022;13(2):187-194
- 10 Toyos R, McGill W, Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg* 2015;33(1):41-46
- 11 Raulin C, Greve B, Grema H. IPL technology: a review. *Lasers Surg Med* 2003;32(2):78-87
- 12 干眼强脉冲光临床应用专家共识专家组, 中国康复医学会视觉康复专委会于眼康复专业组. 强脉冲光治疗睑板腺功能障碍及其相关干眼专家共识(2022). 中华实验眼科杂志 2022;40(2):97-103
- 13 Ogawa Y, Kim SK, Dana R, et al. International chronic ocular graft-versus-host-disease (GVHD) consensus group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (part I). *Sci Rep* 2013;3:3419
- 14 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
- 15 Fitzpatrick TB. The validity and practicality of Sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124(6):869-871
- 16 Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615-621
- 17 Ozcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15(5):389-393
- 18 祁媛媛, 赵少贞, 黄悦, 等. 新型非侵入性眼表综合分析仪在干眼评估中的应用价值. 中华实验眼科杂志 2015;33(2):165-169
- 19 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. 我国睑板腺功能障碍诊断与治疗专家共识 (2017年). 中华眼科杂志 2017;53(9):657-661

20 Lane SS, Du Biner HB, Epstein RJ, *et al.* A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012;31(4):396-404

21 Huo YN, Wan Q, Hou XZ, *et al.* Therapeutic effect of intense pulsed light in patients with Sjögren's syndrome related dry eye. *J Clin Med* 2022;11(5):1377

22 刘祖国, 谢立信, 孙旭光, 等. 干眼临床诊疗专家共识(2013年). 中华眼科杂志 2013;49(1):73-75

23 Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, *et al.* A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(1):111-119

24 Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, *et al.* Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using *in vivo* laser confocal microscopy. *Mol Vis* 2011;17:2533-2543

25 Ogawa Y, Shimmura S, Kawakita T, *et al.* Epithelial mesenchymal transition in human ocular chronic graft-versus-host disease. *Am J Pathol* 2009;175(6):2372-2381

26 Tepelus TC, Chiu GB, Maram J, *et al.* Corneal features in ocular graft-versus-host disease by *in vivo* confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(12):2389-2397

27 Sun YC, Chai X, Inamoto Y, *et al.* Impact of Ocular Chronic Graft-versus-Host Disease on Quality of Life. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(9):1687-1691

28 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). 中华眼科杂志 2020;56(12):907-913

29 Milner MS, Beckman KA, Luchs JJ, *et al.* Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;27(Suppl 1):3-47

30 Li D, Lin SB, Cheng B. Intense pulsed light: from the past to the future. *Photomed Laser Surg* 2016;34(10):435-447

31 Gupta PK, Vora GK, Matossian C, *et al.* Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Can J Ophthalmol* 2016;51(4):249-253

32 Huo YN, Mo YP, Wu YY, *et al.* Therapeutic effect of intense pulsed light with optimal pulse technology on meibomian gland dysfunction with and without ocular Demodex infestation. *Ann Transl Med* 2021;9(3):238

33 Giannaccare G, Bernabei F, Pellegrini M, *et al.* Eyelid metrics assessment in patients with chronic ocular graft versus-host disease. *Ocul Surf* 2019;17(1):98-103

34 Schlotzschrehardt U, Stojkovic M, Hofmannrummelt C, *et al.* The Pathogenesis of Floppy Eyelid Syndrome Involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology* 2005;112(4):694-704

35 Cao YQ, Huo R, Feng YQ, *et al.* Effects of intense pulsed light on the biological properties and ultrastructure of skin dermal fibroblasts: potential roles in photoaging. *Photomed Laser Surg* 2011;29(5):327-332

36 Hernández-Pérez E, Ibiert EV. Gross and microscopic findings in patients submitted to nonablative full-face resurfacing using intense pulsed light. *Dermatol Surg* 2002;28(8):651-655

37 D'Souza S, Padmanabhan Nair A, Iyappan G, *et al.* Clinical and molecular outcomes after combined intense pulsed light therapy with low-level light therapy in recalcitrant evaporative dry eye disease with meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2022;41(9):1080-1087

38 Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, *et al.* Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83(10):1125-1130

39 Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction; report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1930-1937

40 Peng KL, Chiu CJ, Tuan HI, *et al.* Combination treatment of intense pulsed light therapy and meibomian gland expression for evaporative dry eye. *Life* 2022;12(7):1086

41 戴鹏飞, 李颖, 田芳, 等. 强脉冲光联合睑板腺按摩与眼睑熏蒸按摩治疗 MGD 相关干眼的疗效对比. 国际眼科杂志 2019;19(12):2101-2106

42 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

43 肖宇, 殷鸿波, 张又尹, 等. 强脉冲光联合睑板腺按摩治疗睑板腺功能障碍. 国际眼科杂志 2021;21(1):124-131

44 Hwang HS, Ha M, Kim HS, *et al.* Longitudinal analysis of meibomian gland dropout in patients with ocular graft-versus-host disease. *Ocul Surf* 2019;17(3):464-469

45 Gao YF, Liu RJ, Li YX, *et al.* Comparison of anti-inflammatory effects of intense pulsed light with tobramycin/dexamethasone plus warm compress on dry eye associated meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol* 2019;12(11):1708-1713

46 Di Marino M, Conigliaro P, Aiello F, *et al.* Combined low-level light therapy and intense pulsed light therapy for the treatment of dry eye in patients with Sjögren's syndrome. *J Ophthalmol* 2021;2021:1-6

47 Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, *et al.* Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(3):293-302

48 Rao SN, Rao RD. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye associated with graft versus host disease. *Cornea* 2006;25(6):674-678

49 Steger B, Speicher L, Philipp W, *et al.* In vivo confocal microscopic characterisation of the cornea in chronic graft-versus-host disease related severe dry eye disease. *Br J Ophthalmol* 2015;99(2):160-165