

鼻外神经刺激治疗干眼的疗效及安全性的临床研究

李云婷¹, 王浩宇², 谌丹², 曾庆延^{1,2,3,4}

1. 武汉大学人民医院眼科中心, 湖北 武汉 430060; 2. 武汉爱尔眼科医院汉口医院, 湖北 武汉 430024;
3. 武汉大学附属爱尔眼科医院, 湖北 武汉 430060; 4. 湖北科技大学咸宁医学院口腔眼科学院, 湖北 咸宁 437000

【摘要】 **目的** 评估鼻外神经刺激自身泪液促泌仪(iTEAR 睦沁[®]) 在干眼患者中的疗效及安全性。**方法** 于 2024 年 8~9 月招募成年干眼受试者 20 例, 受试者使用 iTEAR 每日治疗 2 次, 共 28 天。在第 0、7、14、28、42 天进行随访。其中前 4 个时间点均进行使用前基础状态以及使用后即刻相关指标的采集。采集指标包括眼表疾病指数(OSDI) 问卷、泪河高度(TMh)、荧光素染色泪膜破裂时间(FBUT)、角膜荧光素染色评分、结膜增强荧光素染色评分、泪膜脂质层厚度(LLT) 以及泪液蕨类试验。治疗结束后, 通过问卷收集受试者对 iTEAR 的满意度和使用体验。体征均只纳入右眼指标进行统计学分析。**结果** 在第 7、14、28 及 42 天, OSDI 较第 0 天基线均明显下降($P<0.01$), FBUT 较第 0 天基线均明显上升($P<0.01$), 角膜荧光素染色评分较第 0 天基线均明显下降($P<0.05$), 结膜增强荧光素染色评分较第 0 天基线呈下降趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$), 泪膜脂质层厚度及泪液蕨类试验各时间点与第 0 天基线相比差异无统计学意义($P>0.05$)。分层分析提示基线角膜荧光素染色评分较高者泪膜稳定性改善更明显, TMh 较低患者眼表损伤的改善更为显著。治疗期间受试者无严重不良反应, 对治疗设备总体满意度较高(40% 比较满意, 60% 中立), 90% 受试者认为治疗有些不适, 但适应后可接受。**结论** 鼻外神经刺激可快速有效改善干眼患者症状、泪膜稳定性及眼表损伤, 且在停止治疗后疗效仍可持续, 治疗可接受度及安全性良好。提示鼻外神经刺激治疗干眼可能触发了具有持续性的中枢神经调节机制。

【关键词】 干眼; 鼻外神经刺激; 神经调控; 神经通路

【中图分类号】 R777.34

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)02-0032-08

The efficacy and safety of external nasal nerve stimulation in the treatment of dry eye: a clinical trial LI Yun-ting¹, WANG Hao-yu², CHEN Dan², ZENG Qing-yan^{1,2,3,4} 1. Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Department of Ocular Surface, Wuhan Aier Hankou Eye Hospital, Wuhan 430024, China; 3. Affiliated Aier Eye Hospital of Wuhan University, Wuhan 430063, China; 4. School of Stomatology and Ophthalmology, Xianning Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437000, China

【Corresponding author】 ZENG Qing-yan

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of external nasal nerve stimulation auto-tear secretor (iTEAR Muqin[®]) in patients with dry eye. **Methods** From August to September, 2024, 20 adult subjects with dry eye were recruited. They were treated with iTEAR twice a day for a total of 28 days. Follow up was conducted on days 0, 7, 14, 28, and 42. Among them, the basic status before use and relevant indicators immediately after use were collected at the first 4 time points. The collected indicators included the ocular surface disease index (OSDI) questionnaire, tear meniscus height (TMh), fluorescein break-up time (FBUT), corneal fluorescein staining score, conjunctival enhanced fluorescein staining score, tear film lipid layer thickness (LLT) and tear ferning test. After treatment, subjects' satisfaction with iTEAR and experience were collected through questionnaires. Only data from the right eye were included for statistical analysis of clinical signs. **Results** On days 7, 14, 28, and 42, OSDI was decreased significantly compared with day 0 baseline ($P<0.01$). FBUT was increased significantly compared with day 0 baseline ($P<0.01$). Corneal fluorescein staining scores were decreased significantly compared with Day 0 baseline ($P<0.05$). Conjunctival enhanced fluorescein staining scores showed a downward trend compared with Day 0 baseline, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). There was no statistically significant difference between LLT and tear ferning test at each time point and the baseline on Day 0 ($P>0.05$). Stratified analysis showed that those with higher baseline corneal fluorescein staining scores had a more significant improvement in tear film stability. Patients with lower TMh had a more significant improvement in ocular surface damage. During the treatment period, the subjects had no serious adverse reactions. The overall satisfaction with the treatment equipment was high (40% were satisfied and 60% were neutral). 90% of the subjects believed that the treatment was somewhat uncomfortable, but it was acceptable after adapting to it. **Conclusions** Extra nasal nerve stimulation can quickly and effectively improve the symptoms, tear film stability and ocular surface damage in patients with dry eye. The effect is sustainable after stopping treatment. The treatment has good acceptability and safety. These findings suggest that the stimulation of the external nasal nerve in the treatment of dry eye may trigger a sustained central nervous system regulatory mechanism.

【基金项目】 湖南省自然科学基金项目(编号: 2025JJ90251); 武汉市卫生健康委科研项目(编号: WX23A20)

【通讯作者简介】 曾庆延, 女, 博士, 主任医师, 副教授。中国医师协会眼科分会委员, 湖北省眼科学会常务委员, 中国非公医疗眼科专业角膜病分会副主任委员。主要研究方向: 角膜及眼表疾病的临床与基础研究, 尤其在圆锥角膜、干眼、角膜胶原交联等领域取得系列创新成果。

【Key words】 Dry eye; External nasal nerve stimulation; Neuromodulation; Neural pathways

干眼是一种多因素、有症状的疾病, 其特征是泪膜和/或眼表稳态的失衡, 其中泪膜不稳定和高渗透压、眼表炎症和损伤以及神经感觉异常是其病

因学因素^[1-3]。干眼会导致眼干涩、异物感、烧灼感等多种眼部不适,同时数据显示,干眼作为一种慢性疾病,患者人数庞大,全球患病率高达 5%~50%^[1]。因此寻找持久有效的干眼治疗方法尤为重要。近年来,干眼的治疗方法愈加多元化,例如睑板腺按摩、强脉冲光治疗以补充脂质,人工泪液点眼补充水液,以及通过地夸磷索钠滴眼液点眼以补充黏蛋白。然而人体自身天然泪液成分丰富,人工泪液不可替代,同时由于干眼的多样性,目前的治疗方法对于干眼患者的疗效有限,亟需探索更有效持久、促进自身天然泪液分泌的新疗法^[2,4]。神经调控是近年来治疗干眼的新兴疗法。该疗法通过有针对性地将刺激,诸如机械刺激、电刺激、化学制剂等,传递到体内特定的神经部位,从而改变神经活动^[5-7]。目前神经调控治疗干眼的产品大多通过作用于鼻泪反射以促进泪液分泌,研究证实,机械刺激、电刺激、磁刺激及化学手段刺激是治疗干眼的有效方法^[8-11]。

鼻外神经刺激自身泪液促泌仪(iTEAR)采用非侵入式机械刺激,通过刺激鼻外神经促进即刻泪液分泌^[12,13]。研究显示干眼受试者使用鼻外神经刺激治疗后 2 周后即可出现眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)的改善,持续使用至 180 天。同时随访期间 Schirmer 试验结果也呈逐渐上升趋势,且无严重不良事件报告,但该研究仅观察了鼻外神经刺激设备使用期间受试者的干眼症状及泪液分泌变化^[13,14]。如果停止神经刺激,疗效能否持续目前尚无研究报道^[13]。因此,我们设计了这项前瞻性、单臂研究,旨在探讨该设备在干眼患者中的临床应用价值及疗程方案,并为探索治疗机制提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 于 2024 年 8~9 月招募武汉爱尔眼科医院汉口医院非医学专业行政人员志愿者 20 例。需符合以下标准的成年干眼受试者。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②主诉有眼部干涩感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、眼红、视力波动等主观症状之一;③OSDI ≥ 13 分;④荧光素染色泪膜破裂时间 ≤ 5 s;⑤受试者筛选前 30 天内没有进行干眼相关治疗,或正在(筛选前 30 天内)使用非处方人工泪液、润眼液凝胶等产品;⑥能够并愿意按照指示参加所有的试验评估和访视。排除标准:①怀孕、哺乳或计划怀孕的女性;②患有干燥综合征或其他风湿性疾病;③在筛选前 6 个月内有眼部手术史;④眼前节活动性疾病(如角结膜感染,角膜炎),眼部及眼周恶性肿瘤等;⑤存在具有显著临床意义的角

结膜瘢痕破坏性眼表疾病;⑥患有面神经疾病,神经肌肉疾病等;⑦治疗部位出现具有临床意义的局部皮肤病(例如感染);⑧其他任何研究者认为不适合参加该临床试验的情况。所有纳入受试者双眼接受治疗,选取右眼完成观察指标的数据收集。本研究经汉口爱尔眼科医院医学伦理委员会批准(批号:HKAIER2024IRB-019-01),注册于 chictr.org.cn, 临床试验注册号:ChiCTR2400091550。受试者试验前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 单中心、前瞻性、单臂临床研究。

1.2.2 iTEAR 治疗 iTEAR 是通过刺激鼻外神经治疗干眼的二类医疗器械,其通过振动刺激皮肤浅的筛前神经鼻外支,激活鼻泪反射促进天然泪液分泌。本研究中,受试者使用 iTEAR 治疗 28 天后停用 2 周。使用时将 iTEAR 的振动尖端置于鼻翼(靠近鼻背处)软骨骨交界的皮肤处,每天使用 2 次,每次每侧 30 秒,两次使用间隔至少 6 小时。

1.2.3 随访 以受试者首次使用 iTEAR 为第 0 天开始计,在第 0、7、14、28 和 42 天进行随访。其中 0、7、14、28 天均进行 iTEAR 使用前基础状态以及 iTEAR 使用后即刻相关指标的采集;42 天时间点为 iTEAR 连续使用 28 天后停用 2 周,在未使用 iTEAR 的基础状态下采集相关指标。0 天使用 iTEAR 前检查指标为基线状态。症状体征指标均只纳入右眼数据进行统计学分析。

1.3 观察指标^[1,3] 所有检查均由同一位有经验的医师进行,受试者在 iTEAR 使用前和使用结束后即刻采集右眼干眼症状和体征相关指标。症状指标采用 OSDI 问卷。体征指标包括泪河高度(tear meniscus height, TMH)(德国 Oculus Keratograph M5 眼表综合分析仪)、荧光素染色泪膜破裂时间(fluorescein break-up time, FBUT)、角膜荧光素染色评分、结膜增强荧光素染色评分、泪膜脂质层厚度(tear film lipid layer thickness, LLT)(Lipiview 眼表面干涉仪,Johnson & Johnson Vision,美国)以及泪液蕨类试验。另外收集视力、眼压、鼻部、皮肤安全性相关指标。在 iTEAR 使用期结束后,通过问卷收集受试者对 iTEAR 的满意度和使用体验。

角膜荧光素染色评分:使用湿润的荧光素钠眼科检测试纸,在裂隙灯显微镜下观察,将每只眼睛的角膜按四分法分为四个象限进行评分,每个象限的评分为 0~3 分。角膜染色根据着染点的数量、形态和分布进行评分。评分标准:0 分表示无着染点,1 分表示 1~5 个着染点,2 分表示 6~30 个着染点且未融合,3 分表示大于 30 个着染点且着染点有融

合,或者出现角膜丝状物附着。单眼角膜的最高评分为 12 分。

结膜增强荧光素染色评分:染色方法同角膜荧光素染色,在黄绿光增强荧光素染色下观察记录评分。将每只眼睛的结膜分为鼻侧、颞侧两区进行评分,每区评分为 0~3 分,结膜染色根据着染点的数量、形态和分布进行评分。评分标准:0 分表示无着染点,1 分表示少量散在点状染色,2 分表示较多点状染色但未融合成片,3 分表示出现片状染色。单眼结膜的最高评分为 6 分。

泪液蕨类试验及评分标准:在裂隙灯显微镜下使用毛细玻璃管从双眼下穹窿中央部采集泪液,快速滴在载玻片上,在室温 20~26 ℃、50%湿度条件下待采集的泪液自然干燥(7~10) min,在光学显微镜下观察泪液结晶情况并拍照记录结晶图像。健康人泪液可形成致密的羊齿状结晶,根据蕨样结晶间隔、分支及结构的完整性,结晶可被分为四级。分级标准:I 级蕨样图像紧密均匀排列,分支中没有空隙或空隙很小,II 级蕨样图像面积变小,分支减小,且分支间空隙增大,III 级蕨样图像面积更小或

失去正常形状,分支明显减少,分之间增大的空隙足以形成新的结晶,IV 级蕨样图像消失。

1.4 统计学方法 采用 Shapiro-Wilk 检验对计量资料的正态性进行检验;符合正态分布的计量资料采用均数±标准差描述,同一时间点 iTEAR 治疗前后指标比较使用配对 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数(Q1, Q3)描述,使用 Wilcoxon 符号秩检验。使用重复测量方差分析对 OSDI、TMH、FBUT、角膜荧光素染色评分、结膜增强荧光素染色评分、泪液蕨类试验评分和泪膜脂质层厚度结果进行统计学分析,其中不符合正态分布或有序分类变量使用 Friedman 检验,后进行两两比较的 Wilcoxon 符号秩检验,并手动进行 Bonferroni 校正。受试者使用体验问卷采用占比(%)的方式表示。所有检验采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 本研究共纳入受试者 20 例(20 眼),其中男 2 例,女 18 例,年龄 26 岁~37 岁[32.5 ± 4.3]岁,受试者中 2 例为屈光术后 5 年。试验前眼表相关指标见表 1。

表 1 受试者各时间点治疗前后眼表指标

时间		TMH(mm)	FBUT(s)	角膜荧光素 染色评分 (分)	结膜增强荧 光素染色 评分(分)	OSDI(分)	泪液蕨类 试验评分 (级)	泪膜脂质层 厚度 (nm)
0 d	未使用 iTEAR 基础状态	0.25±0.05	3.60±0.85	1(0,2)	1(1,2)	16(14,20)	2(1,2,25)	57.5(42.25,92.5)
	iTEAR 使用后即刻	0.26±0.09	3.74±0.94*	1(0,2)	1(1,2)	/	1(1,2)	57.95±27.06
7 d	未使用 iTEAR 基础状态	0.27±0.09	4.30±1.34	0(0,1)#	1(1,2)	13.5(9,17)	1(1,2)	60.8±25.97
	iTEAR 使用后即刻	0.28±0.09	5.00±1.30	0(0,1)	1(1,2)	/	1(1,2)	54.45±24.31
14 d	未使用 iTEAR 基础状态	0.20(0.17,0.30)	4.61±1.41	0(0,1)#	1(1,2)	13(6,16)	1(1,3)	52.4±23.62
	iTEAR 使用后即刻	0.32±0.13*	4.79±1.39	0(0,0)	1(1,2)	/	2(1,2,75)	52.5(33,100)
28 d	未使用 iTEAR 基础状态	0.23(0.16,0.33)	4.26±1.22	0(0,0)#	1(1,1)	10.5(6,17)	1.5(1,3)	56(32,96.25)
	iTEAR 使用后即刻	0.33±0.10*	4.92±1.59*	0(0,0)	1(1,2)	/	1(1,2,75)	48(39.25,97.75)
42 d	未使用 iTEAR	0.25(0.16,0.28)	4.47±1.37	0(0,1)#	1(1,1)	9.5(6,18)	2(1,2)	50.5(37.25,78)

* 与基础状态比较, $P < 0.05$;#与 0 d 比较, $P < 0.05$

2.2 治疗前后眼表指标变化

2.2.1 OSDI 在 7、14、28 和 42 d 的随访中,OSDI 较 0 d 基线均呈现下降趋势。在 iTEAR 使用期间 OSDI 均较基线有显著下降($P < 0.01$),在 42 d 即 iTEAR 停用 2 周后,OSDI 较 0 d 基线依然表现出显著降低($P < 0.001$)。见图 1。

2.2.2 TMH iTEAR 使用期间(0~28 d),与基础状态相比,iTEAR 使用后即刻 TMH 提升,其中在 14 d 和 28 d 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 iTEAR 使用期间及停用 2 周后(42 d),基础状态下的 TMH 较 0 d 基线无明显变化($P > 0.05$)。见图 1、表 1。

2.2.3 FBUT iTEAR 使用后即刻 FBUT 较同一时间基础状态更高,在 0 d 时差异即有统计学意义(P

$= 0.032$);在使用 28 d 后,治疗后即刻 FBUT 较同一时间基础状态依然有显著改善($P = 0.012$)。在 iTEAR 使用期间(0~28 d),各时间点基础状态下 FBUT 较 0 d 基线均有显著改善,而在 42 d 即 iTEAR 停用 2 周后,FBUT 仍较 0 d 基线显著提升($P = 0.002$)。见图 1、表 1。

2.2.4 角膜荧光素染色评分 在 7、14 和 28 d,基础状态下角膜荧光素染色评分较 0 d 基线显著降低($P < 0.05$),在 42 d 即 iTEAR 停用 2 周后,角膜荧光素染色评分仍较 0 d 基线显著降低($P < 0.05$)。见图 1。在 7、14 和 28 d,与同一时间基础状态相比,iTEAR 使用后即刻的评分更低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2.5 结膜增强荧光素染色评分 研究观察期间,基础状态和 iTEAR 使用后即刻结膜增强荧光素染色评分较 0 d 基线均呈降低趋势,而各随访时间点基础状态与 iTEAR 使用后即刻及 0 d 基线相比变化差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 1、表 1。

2.2.6 泪液蕨类试验 iTEAR 使用期间,各个时间点 iTEAR 使用后较未使用基础状态泪液蕨类试验分级变化呈下降趋势,而各随访时间点未使用 iTEAR 基础状态较 0 d 基线变化差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 1、表 1。

2.2.7 泪膜脂质层厚度 观察期间各时间点治疗

前后泪膜脂质层厚度总体呈波动中增加,各个时间 iTEAR 使用前基础状态较 0d 基线变化差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 1、表 1。

2.3 亚组分析 进行亚组分析,首先以角膜荧光素染色评分进行分组,将 20 眼分为角膜荧光素染色评分 <2 组 (共 11 眼) 与角膜荧光素染色评分 ≥ 2 组 (共 9 眼),对比各亚组各时间点未使用 iTEAR 的基础状态与 0 d 基线相比,发现各时间点中角膜荧光素染色评分 ≥ 2 组 FBUT 较基线的改善与角膜荧光素染色评分 <2 组相比均更明显。见表 2、图 2。

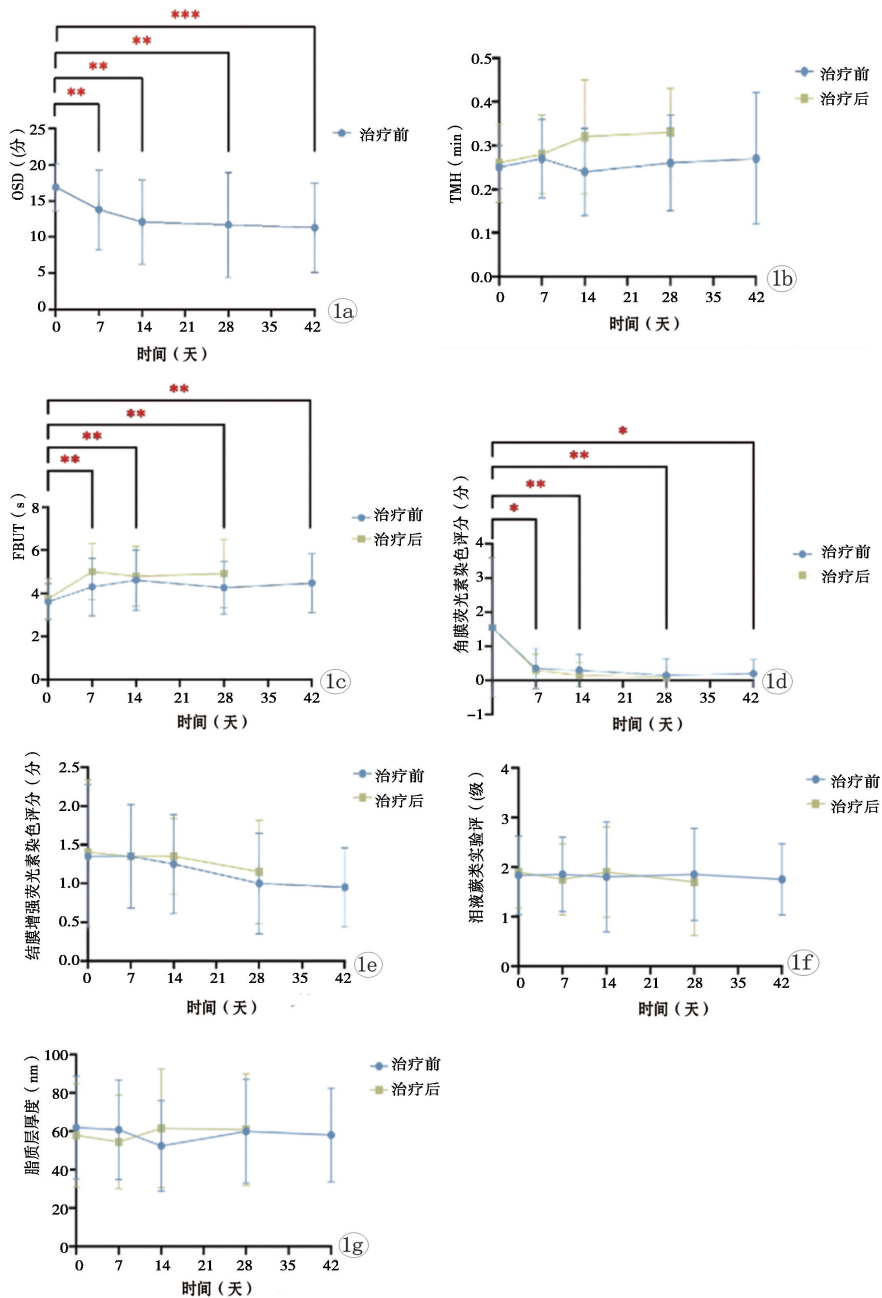


图 1 受试者各时间点眼表指标比较 a:OSDI;b:TMH;c:FBUT;d:角膜荧光素染色评分;e:结膜增强荧光素染色评分;f:泪液蕨类试验评分;g:泪膜脂质层厚度。治疗前指标与基线数据比较 * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

表 2 受试者按角膜荧光素染色评分区分亚组各时间点治疗前指标较基线变化差异

时间	TMH (mm)		FBUT (s)		结膜增强荧光素染色评分 (分)		泪膜脂质层厚度 (nm)	
	角膜荧光素染色评分 < 2 组	角膜荧光素染色评分 ≥ 2 组	角膜荧光素染色评分 < 2 组	角膜荧光素染色评分 ≥ 2 组	角膜荧光素染色评分 < 2 组	角膜荧光素染色评分 ≥ 2 组	角膜荧光素染色评分 < 2 组	角膜荧光素染色评分 ≥ 2 组
7 d	0.03±0.07	0.00±0.11	0.63±1.36	0.79±0.65	0.18±0.87	-0.22±0.97	1.55±27.53	4.44±16.27
14 d	0.00±0.09	-0.01±0.08	0.82±1.70	1.24±0.85	0.18±0.75	0.00±1.23	14.18±25.25	3.89±21.65
28 d	0.01±0.12	0.00±0.15	0.48±0.92	0.88±0.73	-0.27±1.10	-0.44±1.01	2.91±32.42	8.00±29.16
42 d	0.00±0.11	0.05±0.21	0.66±1.23	1.12±0.94	0.00±1.00	-0.44±1.13	9.36±34.78	2.78±19.16

以 TMH 进行分组,将 20 眼分为 TMH ≥ 0.2 mm 组 (16 眼) 与 TMH < 0.2 mm 组 (4 眼),对比各亚组各时间点未使用 iTEAR 的基础状态与 0 d 基线相比,发现各时间点中 TMH < 0.2 mm 组角膜荧光素染色评分与结膜增强荧光素染色评分较基线的改善与 TMH ≥ 0.2 mm 组相比均更明显,此外对比各时间治疗前后亚组的干眼指标发现,从 14 d 起, TMH < 0.2 mm 组治疗后角膜荧光素染色评分、结膜增强荧光

素染色评分与当次治疗前基础状态相比的改善程度较 TMH ≥ 0.2 mm 组更明显。因亚组样本量较少,均未进行统计学差异分析。见图 2、表 3。

2.4 安全性分析 研究观察期间无 iTEAR 器械相关严重不良事件。90% (18/20 例) 受试者在 iTEAR 使用初期出现鼻痒、打喷嚏等不良反应,皆为轻微、一过性,其中 8 例受试者上述不良反应在 iTEAR 使用 1 周内好转。

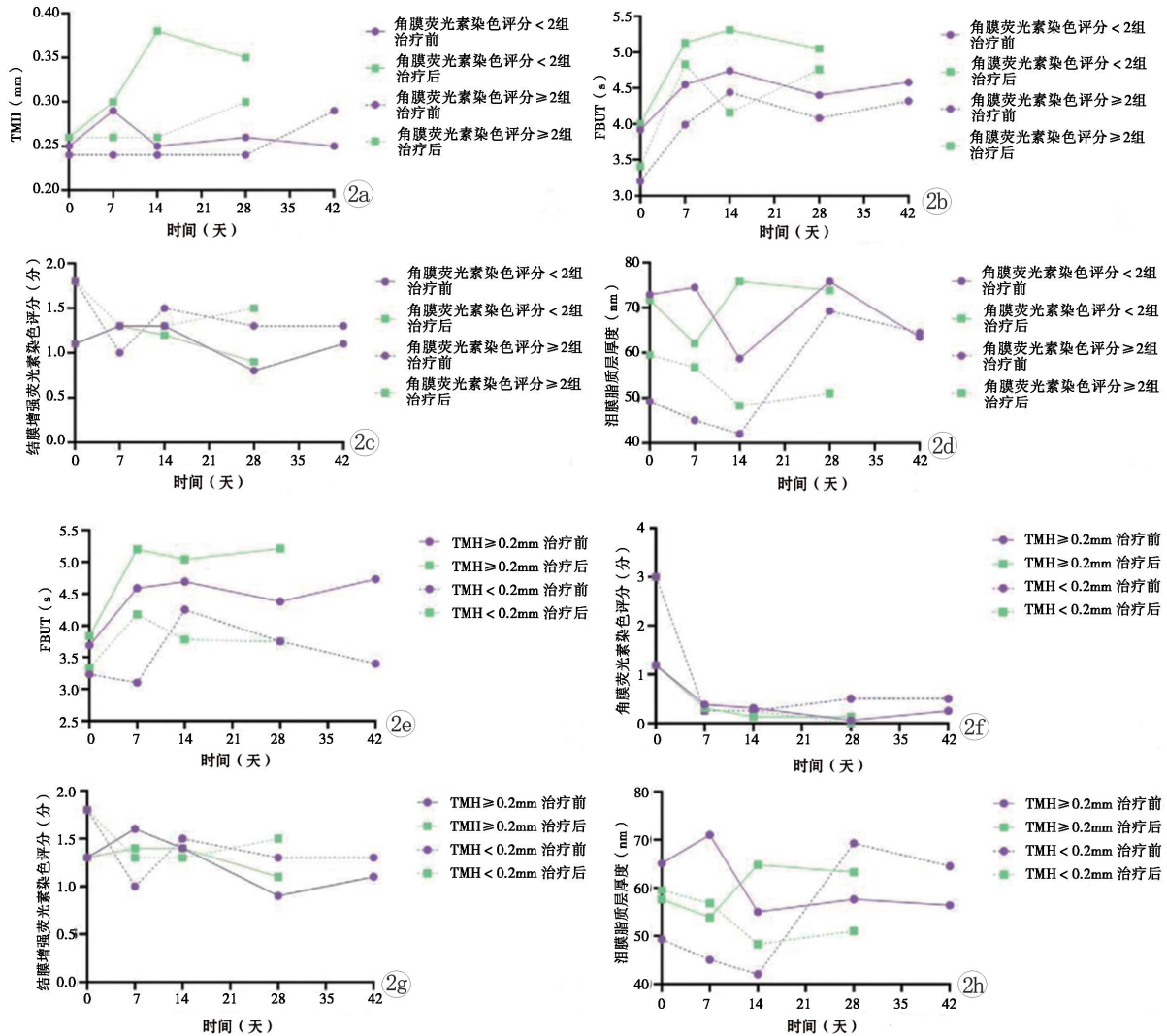


图 2 受试者亚组比较 a、b、c、d:以基线角膜荧光素染色评分进行分组,分别示 FBUT、TMH、结膜增强荧光素染色评分、泪膜脂质层厚度;e、f、g、h:以基线 TMH 进行分组,分别示 FBUT、角膜荧光素染色评分、结膜增强荧光素染色评分、泪膜脂质层厚度

表 3 受试者按 TMH 区分亚组各时间点治疗前指标较基线变化差异

时间	FBUT(s)		角膜荧光染色评分(分)		结膜增强荧光素染色评分(分)		泪膜脂质层厚度(nm)	
	TMH \geq	TMH $<$	TMH \geq	TMH $<$	TMH \geq	TMH $<$	TMH \geq	TMH $<$
	0.2 mm 组	0.2 mm 组	0.2 mm 组	0.2 mm 组	0.2 mm 组	0.2 mm 组	0.2 mm 组	0.2 mm 组
7 d	0.91 \pm 1.10	-0.13 \pm 0.43	-0.81 \pm 0.98	-2.75 \pm 3.59	0.19 \pm 0.83	-0.75 \pm 0.96	-0.37 \pm 24.06	-4.25 \pm 19.52
14 d	1.01 \pm 1.46	1.03 \pm 1.10	-0.87 \pm 0.96	-2.75 \pm 3.59	0.25 \pm 0.68	-0.50 \pm 1.73	-10.12 \pm 26.01	-7.25 \pm 12.58
28 d	0.69 \pm 0.90	0.53 \pm 0.62	-1.12 \pm 1.09	-2.50 \pm 3.11	-0.31 \pm 1.01	-0.50 \pm 1.29	-7.50 \pm 27.99	20.00 \pm 35.26
42 d	1.04 \pm 1.12	0.18 \pm 0.81	-0.94 \pm 1.24	-2.50 \pm 3.79	-0.12 \pm 0.89	-0.50 \pm 1.73	-8.69 \pm 27.26	15.25 \pm 30.43

2.5 iTEAR 使用体验和满意度 满意度方面,40% (8/20 例) 受试者在 iTEAR 使用过程中比较满意,60% (12/20 例) 受试者为中立。iTEAR 使用时的刺激感,10% (2/20 例) 受试者认为没有不适,90% (18/20 例) 受试者认为有些不适,适应后可接受。iTEAR 的刺激位点,40% (8/20 例) 受试者认为非常好找,60% (12/20 例) 受试者认为在摸索尝试后可找到。

iTEAR 平均每次的使用时长,30% (6/20 例) 受试者在 10~20 秒,50% (10/20 例) 受试者在 20~30 秒,20% (4/20 例) 受试者在使用 30 秒后仍无明显反应。随着使用次数增多,70% (14/20 例) 受试者认为 iTEAR 使用后即刻泪液分泌量与首次使用相当,30% (6/20 例) 受试者认为没有首次使用明显。见图 3。

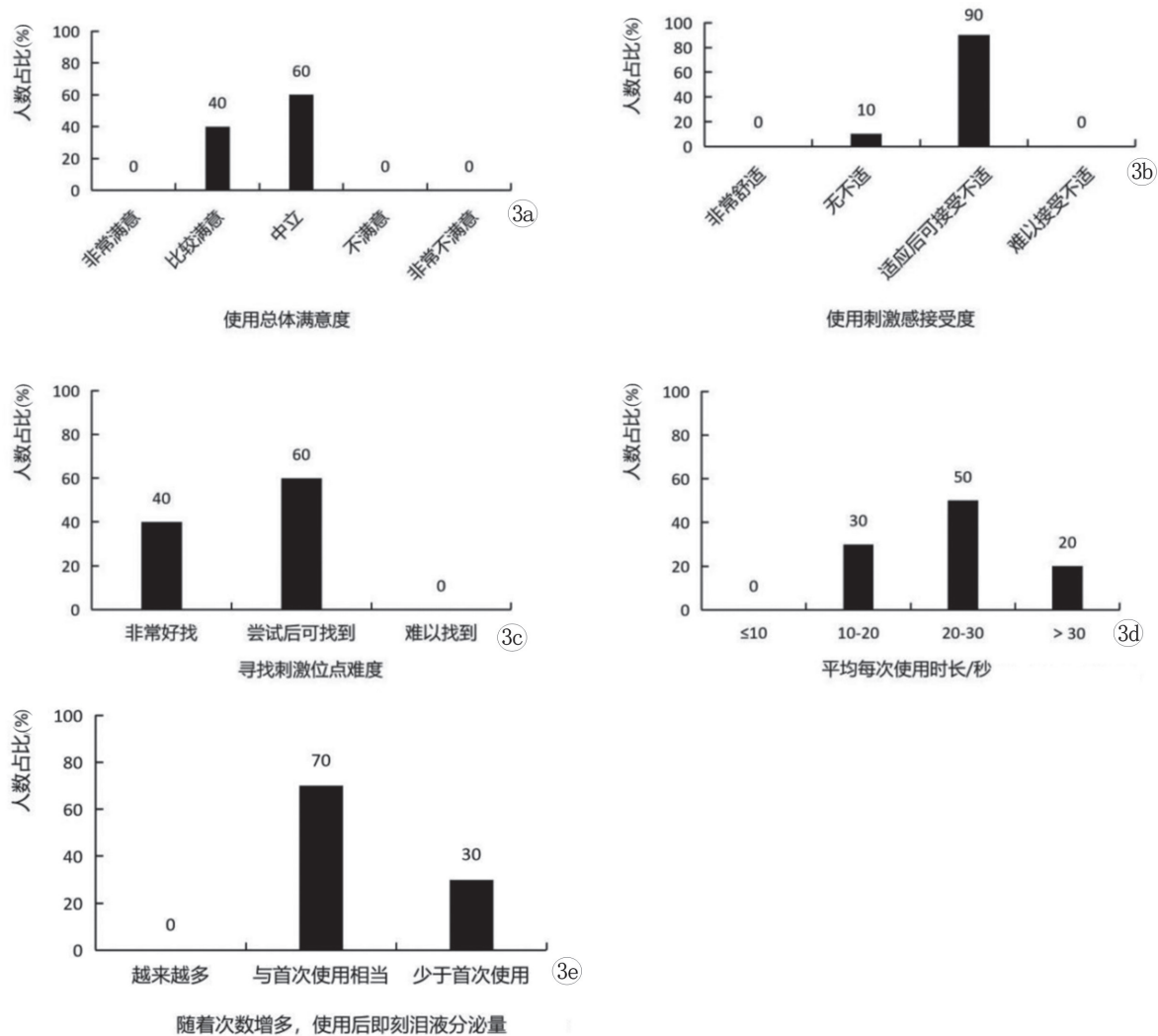


图 3 受试者 iTEAR 使用体验和满意度 a:使用过程中 iTEAR 总体满意度;b:受试者对 iTEAR 刺激感受度;c:受试者寻找 iTEAR 刺激位点;d:iTEAR 平均每次在每侧使用时长;e:受试者使用 iTEAR 后即刻泪液分泌量

3 讨论

本研究聚焦鼻外神经刺激自身泪液促泌仪 (iTEAR 睦沁[®]) 在干眼治疗中的临床疗效,在进一

步明确了设备对于眼治疗即时效应的基础上,首次探索设备停用 2 周后对于眼受试者产生的持续效应,并探究了不同严重程度的干眼患者治疗反应,

对于探索鼻外神经刺激治疗干眼的疗效和机制具有一定的指导意义。

iTEAR 的治疗机制不同于传统干眼使用人工泪液等药物“缺水补水, 缺油补油”、使用抗炎药物抑制炎症反应以及泪点封闭术延长泪液停留等疗法, 通过机械刺激位于鼻骨与鼻软骨交界区域的筛前神经鼻外支, 激活鼻泪反射。研究表明, 鼻泪反射通路始于筛前神经, 经鼻睫状神经和三叉神经眼支传至三叉神经节, 后由上泌涎核经翼腭神经节和泪神经, 最终刺激泪腺功能单位 (lacrimal functional unit, LFU), 综合调控泪液分泌^[6]。iTEAR 设备刺激鼻外神经, 通过鼻睫状神经与该反射通路相连, 直接促进自身天然泪液的分泌。本研究表明, 使用 iTEAR 首次治疗后即产生了对 FBUT、TMH 的改善趋势, 在持续治疗 7 d 后对角膜荧光素染色评分及 OSDI 产生显著改善, 这表明该设备通过刺激鼻泪反射的起始筛前神经, 能快速作用于 LFU, 促进水液分泌、优化基础泪液分泌功能并提高泪膜稳定性, 同时可以有效缓解眼部不适症状, 且在 28 d 的治疗观察周期内上述疗效稳定, 这与 Jones 等的研究结果一致^[14]。与此同时, 研究还发现, 受试者即使在使用设备 28d 时, 治疗后 OSDI、FBUT 和角膜荧光素染色评分依然较基线时基础状态有显著改善, 同时 TMH 与 FBUT 也较此次治疗前产生了显著提升, 这进一步肯定了 iTEAR 设备疗效的稳定性, 不会出现因长期使用设备而导致的耐受与疗效下降。

值得关注的是, 本研究在完成为期 28 d 的治疗观察随访后, 进一步探究了 iTEAR 停止治疗后受试者眼部症状体征变化情况。研究发现, 在停用设备 14 d 后, 受试者 OSDI、FBUT 及角膜荧光素染色评分较基线水平仍有显著改善, 表明神经调控治疗可持续改善干眼症状、眼表屏障功能及泪膜稳定性。iTEAR 作为一种神经调控设备, 通过机械振荡刺激激活鼻泪反射, 当机械刺激停止后, 其产生的持续效应机制目前尚无研究。我们推测本实验的积极结果可能与神经刺激的累积效果及机械振荡刺激对自主神经平衡的改善有关^[13,15]。目前研究证实, 机械振荡刺激会引起神经细胞的拉伸变形, 使该细胞对某些离子和分子的通透性改变。而细胞将机械刺激转化为生化信号, 其自身迁移、增殖、分化等基本功能也会被激活调控, 从而改变代谢活动^[16,17]。此外, 机械振荡刺激能促进血管生成和神经再生, 并通过调节受刺激区域的神经递质和神经营养因子的浓度, 增强神经可塑性^[17,18]。与此同时, iTEAR 通过经皮机械刺激周围神经, 在停止治疗后产生的症状体征改善的持续效应还可能与中枢

神经的可塑性有关。目前研究发现, 周围神经刺激即使不直接作用于中枢, 也可以调控产生中枢神经系统的持续性可塑性变化, 此外周围神经刺激还能通过诱导长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 样可塑性, 改变中枢状态使其更易接受后续良性输入治疗^[19]。iTEAR 在短时间的筛前神经刺激后出现的即刻泪液分泌与眼表症状体征的改善, 并对 LFU 产生长期调控的可能性与相关机制, 以及基于这些机制的联合治疗的时机的优化也值得更多研究探索。

在明确了 iTEAR 设备促进即时泪液量增加的作用后, 本研究还进一步探索了 iTEAR 对产生的泪液中水液、黏蛋白及脂质不同成分的影响, 实验结果表明, iTEAR 设备主要影响泪液中水液成分的产生, 对泪液中黏蛋白成分的存在一定促进作用, 具体表现在对结膜增强荧光素染色评分的改善, 泪液蕨类试验结果也呈逐步改善趋势。结膜增强荧光素染色可显示结膜上皮细胞损伤, 可一定程度反应结膜杯状细胞状况, 泪液蕨类试验也与粘蛋白缺乏有关, 其结果无显著差异可能也与该试验本身结果变异性较大有关^[3,20]。脂质成分方面, 之前的研究结果相同, iTEAR 设备对干眼患者睑板腺分泌和睑脂性状的改善作用有限^[13]。从机制角度考虑, iTEAR 作用于鼻泪反射以调控 LFU, 增强泪液分泌, 其中 LFU 包含睑板腺、结膜杯状细胞等结构及其相应的神经支配, iTEAR 在提升泪液中水液成分分泌的同时, 理论上也同样会对黏蛋白与脂质成分产生影响^[6]。目前的研究与本研究中均发现 iTEAR 对干眼患者脂质分泌影响有限, 这可能与受试者本身干眼症状较轻、睑板腺缺失程度与睑脂性状较好有关, 此外本研究样本量较小, iTEAR 对泪液黏蛋白及脂质分泌的作用还需更多研究探索证实^[13]。

分层分析进一步揭示, 在治疗 14 d 后, 基线角膜荧光素染色评分较高者泪膜稳定性改善更明显, TMH 较低的患者眼表损伤的改善更为突出, 推测可能的原因是水液缺乏患者往往有更为严重的角膜结膜损伤和 FBUT 下降, iTEAR 促进天然泪液量快速增加, 本身泪液分泌更缺乏的患者的更能从中获益, 表现为角膜荧光素染色评分及结膜增强荧光素染色评分的减低, 和明显的泪膜稳定性提升。以上不同亚组的改变提示 iTEAR 对水液缺乏重、眼表损伤重的患者可能更有帮助, 这一发现为个性化干眼治疗方案的制定提供了依据。

在验证了 iTEAR 设备的有效性同时, 本实验也通过对受试者体验和满意度的调查证实其安全性。相较于之前促进泪液分泌的神经调控设备, 如鼻腔

泪液神经刺激设备 True Tear, 会产生诸如鼻痛、鼻出血等不良反应^[21], 本实验中全部受试者均未出现严重不良事件, 对设备较为满意, 在使用过程中无难以适应的不适体验, 且设备操作便捷, 全部受试者能够找到, 或在短时间尝试后找到刺激位点。主观感受方面, 大部分受试者认可了 iTEAR 设备在整体治疗过程中对泪液分泌的促进作用。总体而言, iTEAR 设备使用简单、安全性与舒适性兼具, 较长时间使用不会产生难以忍受的不良反应。

本研究存在一定局限性。研究缺乏人工泪液、睑板腺物理治疗等其他治疗手段的对照组及安慰剂治疗组, 难以全面评估 iTEAR 相较于其他疗法的优势, 也无法完全排除心理因素对治疗效果的影响。此外, 目前仅观察了短期及停药后的部分阶段疗效, 缺乏长期随访数据, 难以准确判断该设备的长期有效性与安全性。未来研究需扩大样本量, 纳入更多样化的对照治疗组, 设计更严谨的随机对照试验, 同时延长随访周期, 以获取更全面、可靠的研究数据。

综上所述, 本研究初步证实了 iTEAR 睦沁[®] 在干眼治疗中的有效性及疗效持续性, 以及对不同严重程度干眼患者治疗的特点, 为神经调节技术治疗干眼的方案及机制探索提供了有价值的依据。后续需通过更深入、系统的研究, 进一步明确其长期疗效与安全性, 探索最佳治疗方案, 推动鼻外神经刺激技术在干眼临床治疗中的广泛应用。

【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, 60(12): 968-976.
- [2] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 575-628.
- [3] Wolffsohn JS, Benítez-Del-Castillo JM, Loya-Garcia D, et al. TFOS DEWS III: diagnostic methodology [J]. Am J Ophthalmol, 2025, 279: 387-450.
- [4] 龚岚, 王吴双. 干眼新疗法: 神经刺激促进自身泪液分泌[J]. 中华实验眼科杂志, 2024, 42(4): 305-308.
- [5] Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al. Neuromodulation for chronic pain[J]. Lancet, 2021, 397(10289): 2111-2124.
- [6] Dieckmann G, Fregni F, Hamrah P. Neurostimulation in dry eye disease-past, present, and future[J]. Ocul Surf, 2019, 17(1): 20-27.
- [7] 周美娟, 邵毅, 廖莹. 神经刺激在干眼治疗中的应用[J]. 眼科新进展, 2025, 45(2): 140-144.
- [8] Li Z, Wang X, Li X. Effectiveness of intranasal tear neurostimulation for treatment of dry eye disease: a meta-analysis [J]. Ophthalmol Ther, 2023, 12(1): 389-400.
- [9] Wirta D, Vollmer P, Paauw J, et al. Efficacy and safety of OC-01 (varenicline solution) nasal spray on signs and symptoms of dry eye disease: the ONSET-2 phase 3 randomized trial [J]. Ophthalmology, 2022, 129(4): 379-387.
- [10] Pedrotti E, Bosello F, Fasolo A, et al. Transcutaneous periorbital electrical stimulation in the treatment of dry eye [J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(6): 814-819.
- [11] Ben-Eli H, Perelman S, Wajnsztajn D, et al. Evaluating magnetic stimulation as an innovative approach for treating dry eye disease: an initial safety and efficacy study [J]. Biomedicine, 2025, 13(5): 1064.
- [12] Erdinest N, Pincovich S, London N, et al. Neurostimulation for dry eye disease [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2022, 22(5): 328-334.
- [13] Ji MH, Moshfeghi DM, Periman L, et al. Novel extranasal tear stimulation: pivotal study results [J]. Transl Vis Sci Technol, 2020, 9(12): 23.
- [14] Jones L, Craig JP, Markoulli M, et al. TFOS DEWS III management and therapy report [J]. Am J Ophthalmol, 2025, 279: 289-386.
- [15] 俞孝儒, 徐文龙, 徐冰俏, 等. 鼻腔内机械振荡刺激对健康人群静态脑电图相对功率及有效连接的影响 [J]. 中国生物医学工程学报, 2021, 40(6): 674-680.
- [16] Wang J, Wang H, Jiang T, et al. Transcranial ultrasound stimulation parameters for neurological diseases: a systematic review [J]. Front Neurol, 2025, 16: 1567482.
- [17] Ngan STJ, Cheng PWC. A review of transcranial pulse stimulation: innovations in neuromodulation [J]. Expert Rev Med Devices, 2025, 22(9): 979-988.
- [18] Gomez A, Muzzio N, Dudek A, et al. Elucidating mechanotransduction processes during magnetomechanical neuromodulation mediated by magnetic nanodiscs [J]. Cell Mol Bioeng, 2023, 16(4): 283-298.
- [19] He XK, Sun QQ, Liu HH, et al. Timing of acupuncture during LTP-Like plasticity induced by paired-associative stimulation [J]. Behav Neurol, 2019, 2019: 9278270.
- [20] Barabino S, Aragona P, Bonini S, et al. Lissamine green in ophthalmology: a comprehensive review of diagnostic and clinical applications [J]. Ophthalmol Ther, 2025, 14(8): 1649-1660.
- [21] Yu MD, Park JK, Kessler AL. Stimulating tear production: spotlight on neurostimulation [J]. Clin Ophthalmol, 2021, 15: 4219-4226.

(收稿日期: 2026-02-13; 修回日期: 2026-02-25)

(本文编辑: 林 贇)