

# 干眼新疗法：神经刺激促进自身泪液分泌

龚岚 王吴双

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科, 上海 200031

通信作者: 龚岚, Email: 13501798683@139.com

**【摘要】** 干眼是一种常见的眼表疾病, 通常由泪液分泌不足或质量不佳引起。干眼的治疗方法已有很多, 但相当一部分患者治疗效果不理想, 神经刺激疗法为这一难题带来了崭新的解决方案。神经刺激疗法的核心原理是通过刺激鼻部神经, 借助鼻泪反射通路来促进泪液分泌。与传统干眼治疗方法相比, 神经刺激疗法的独特之处在于能够促使人体自身天然泪液的分泌, 而不是单纯地进行成分的外源性补充。从理论上讲, 这种方法有望更有效地恢复泪膜的稳定性。神经刺激促进泪液分泌是一种有前景的干眼治疗新选择, 许多相关设计已成功转化, 陆续完成临床试验、上市, 并正在不断地改进。在实际临床应用中, 神经刺激疗法能显著促进使用后即刻的泪液分泌, 亦有文献报道了其长期应用能够改善干眼的症状及体征, 在干眼治疗中具有很好的应用前景。建议广大眼科临床医师及研究者关注神经刺激疗法在干眼治疗中的应用和研究, 未来的研究方向应更着重于探讨神经刺激疗法改善干眼症状和体征的长期作用, 探索神经刺激疗法如何融入已有的干眼诊疗规范中, 推广神经刺激疗法以造福更多的干眼患者。

**【关键词】** 干眼; 疗法; 泪液; 神经刺激; 泪腺功能单位; 鼻泪反射

**基金项目:** 上海市科委科技基金 (22Y11910300)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231021-00147

## Promoting tear production: neurostimulation for dry eye

Gong Lan, Wang Wushuang

Department of Ophthalmology, Eye and ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Corresponding author: Gong Lan, Email: 13501798683@139.com

**【Abstract】** Dry eye syndrome is a common ocular surface disorder often caused by deficient or poor-quality tear production. There are numerous therapeutic approaches to address dry eye, however, there are quite a number of patients with unsatisfactory treatment results, and neurostimulation therapy has introduced an innovative solution to this challenge. This therapy involves stimulation of the nasal nerves to activate the lacrimal reflex pathway, thereby increasing tear secretion. Unlike traditional dry eye treatments, its unique capacity is to stimulate the natural production of tears, as opposed to simply supplementing tear components. Theoretically, this method may be more effective in restoring tear film stability. Neurostimulation is a promising alternative for the management of dry eye, with several designs successfully transitioning to commercialization after clinical trials. In clinical practice, neurostimulation can significantly promote immediate tear secretion after application. In addition, some studies have reported that long-term use of neurostimulation can relieve the symptoms and signs of dry eye in some research. Ophthalmologists and ophthalmic researchers are encouraged to pay attention to the application and investigation of neurostimulation therapy in dry eye management. Future research should focus on exploring the long-term effects of neurostimulation on dry eye symptoms and signs, how it can be integrated into existing dry eye treatment protocols, and promoting neurostimulation therapy to benefit more dry eye patients.

**【Key words】** Dry eye syndromes; Therapeutics; Tears; Neurostimulation; Lacrimal functional unit; Nasolacrimal reflex

**Fund program:** Shanghai Committee of Science and Technology (22Y11910300)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231021-00147



干眼是一种常见的慢性眼表疾病,其特征就在于泪膜稳态失衡,并伴随多种眼部症状,严重影响患者的日常生活<sup>[1]</sup>。近年来,随着屏幕终端设备的广泛应用等因素的影响,干眼的发病率逐年攀升。在此背景下,研究者们对于干眼的认知不断提升,治疗方法愈加多元,但大多依然遵循着“缺水补水,缺油补油”的原则,例如基于强调补充脂质的睑板腺按摩以及强脉冲光治疗、基于强调补充水液的人工泪液点眼和泪道栓塞治疗,以及注重补充黏蛋白的地夸磷索钠滴眼液点眼治疗等<sup>[2]</sup>。然而,鉴于干眼的多样性,相当一部分患者对于现有治疗方法的效果不满意,这使得探索全新机制的干眼治疗方法变得尤为紧迫和重要。近年来,神经刺激在干眼治疗领域引起了广泛关注,被认为是一项具有开创性意义的新疗法。这一方法以神经反射控制泪液分泌的理论为基础,经过动物实验的深入探索和验证,目前已有多款相关设计成功转化,其中一些已成功上市,另一些正在积极进行临床试验。与当前流行的干眼治疗方法相比,神经刺激的独特之处在于能够刺激自身天然泪液的分泌,不仅涵盖了水、脂质和黏蛋白等多种成分,还包括了丰富的泪液蛋白质和电解质<sup>[3]</sup>,从而最大程度地维持泪膜稳态。建议广大眼科临床医师及研究者关注神经刺激疗法在干眼治疗中的应用,积极探索干眼治疗的新方法。

## 1 神经刺激应用于促进泪液分泌的探索

泪液的生理性分泌由神经通路,即泪腺功能单位控制,表现为眼表的感觉神经末梢传入外界刺激,而泪腺、睑板腺、结膜杯状细胞则作为效应器分泌泪液的各种成分。除此之外,鼻泪反射构成了另一条传入通路,其起源于鼻黏膜中的感觉神经,通过筛前神经传入以控制泪液分泌。基于神经控制泪液分泌的理论基础,人为刺激相关神经以促进泪液分泌成为了一种潜在的干眼治疗方法,尤其是靶向于鼻泪通路。

目前,神经刺激促进泪液分泌的常用方法主要有 2 种,分别刺激鼻泪反射的上下游通路。早期的相关研究主要是刺激下游通路,将埋藏式电极植入兔眼眶内,直接刺激泪腺分泌泪液。在电刺激后,该侧眼的泪液分泌显著增加<sup>[4]</sup>。这种方法的优势在于可以直接作用于泪腺功能单位下游的效应器或传出神经,从而实现明确的治疗效果。随后的研究进一步探索刺激上游通路,将电极埋藏于兔鼻孔处的鼻黏膜内,以刺激筛前神经。通过将电刺激应用于鼻泪反射的传入神经,研究者观察到双侧眼的泪液分泌均增加<sup>[5]</sup>。

刺激上游的筛前神经以增加泪液分泌,相较于直

接刺激深处的泪腺,是一种更具有潜力和临床应用价值的方法<sup>[6]</sup>。首先,筛前神经位于浅表的鼻黏膜处,可以通过非侵入性的刺激手段进行干预。这一点在临床实践中具有重要意义,因为无创的刺激手段通常更容易被患者接受,并且有助于减少潜在的不良反应。其次,筛前神经作为上游传入神经,刺激筛前神经可以通过中枢神经系统传导刺激信号,从而同时影响双侧泪腺的分泌功能。这与直接刺激泪腺仅能作用于特定一侧的情况形成了对比,进一步凸显了筛前神经刺激的优越性。

## 2 神经刺激治疗干眼的临床研究

目前,神经刺激治疗干眼的产品均作用于鼻部,通过鼻泪反射达到促进泪液分泌的效果,按照刺激神经的途径可分为电刺激、药物刺激和物理刺激。虽然最终目的都是对鼻神经的刺激,但是基于电流、药物和物理方式的产品有着截然不同的设计,其在疗效和安全性方面也都有所差异。

### 2.1 基于电流刺激神经的促泪疗法

TrueTear 手持鼻内泪液神经刺激器(简称 TrueTear,爱尔兰 Allergan 公司)2017 年于美国获 FDA 批准上市,作为首个上市的神经刺激促泪仪,为干眼患者带来了一种创新的治疗方法。该设备以手持式鼻内神经刺激的方式,通过释放微电流刺激鼻黏膜内的三叉神经末梢,从而刺激泪液分泌。这种设计独特的刺激方式直接作用于神经冲动,具有明显的促泪液分泌效果。TrueTear 的优点之一在于其独特的电刺激设计,能够直接激活神经冲动,从而在短时间内促进泪液分泌。这为干眼患者提供了一种快速缓解症状的方式,尤其对于重度干眼患者而言,其暂时增加泪液分泌的功能具有显著的临床意义。然而, TrueTear 也存在一些缺点:该设备可能引起鼻部疼痛、不适、烧灼感、鼻出血和鼻塞等不适反应<sup>[7]</sup>,其一次性鼻内电极耗材带来的高成本也限制了其在长期应用中的可行性。值得注意的是, TrueTear 在临床研究中以其明确的促泪液分泌效果特点,被定义为一款可以暂时增加泪液分泌的工具。TrueTear 的 2 项关键临床研究(<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02680158>)(<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02526290>)将刺激后 Schirmer 试验结果的提升作为有效性指标,进一步验证了其能够即刻促进泪液分泌的效果。然而,令人遗憾的是, TrueTear 及其相关耗材已于 2020 年停止生产,虽然官方表示这一决定与其安全性和有效性无关,但学术界普遍认为这可能与其过高的售价、制造成

本以及较低的销量有关。这一情况使得 TrueTear 的进一步应用和研究受到限制。总体而言, TrueTear 作为首个上市的神经刺激促泪仪, 为干眼治疗领域提供了新的思路, 并验证了这一思路的可行性, 但其缺点以及生产终止的情况也为后来的设计提供了参考。

## 2.2 基于药物刺激神经的促泪疗法

酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂(商品名: Tyrvaya, 美国 Oyster Point 制药公司)是一款基于神经刺激原理的鼻喷雾剂, 其采用化学刺激方式激活神经通路, 从而促进泪液分泌, 该产品于 2021 年获得 FDA 批准上市, 为干眼患者提供了一种新的治疗选择。该药的核心成分伐尼克兰通过与鼻黏膜内三叉神经末梢的乙酰胆碱受体结合, 激活鼻泪反射, 促进泪液分泌, 这一创新的治疗方法通过化学途径达到了神经刺激的效果。在多项临床试验中, 酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂的疗效主要通过特定随访时间的 Schirmer 试验结果改善量来评估, 结果显示在刺激后短时间内泪液分泌量即明显增加, 可为干眼患者带来即刻的舒缓效果。此外, 研究结果还显示, 酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂能够显著改善干眼的主观症状, 给患者的生活质量带来积极影响<sup>[8-10]</sup>。然而, 作为一种鼻喷雾设计的药物, 该药在使用过程中难免会从局部扩散至咽部, 这可能导致一些常见的不良反应, 包括鼻痒、打喷嚏、咳嗽和咽部刺激等<sup>[11]</sup>。总体而言, 该药为广大干眼患者提供了一种新颖而有效的治疗选择, 但在使用过程中需要充分了解其可能的不良反应, 并在专业医生的指导下使用, 以确保治疗效果的最大化。该药的疗效及不良反应仍需临床实践及真实世界研究中进一步观察和证实。

## 2.3 基于物理刺激神经的促泪疗法

相较于应用于鼻内黏膜的电或化学刺激设计, 另一用于干眼治疗的器械 iTEAR (美国 Olympic Ophthalmics 公司) 采用了创新的鼻外神经刺激方法, 在干眼治疗领域引起广泛关注。iTEAR 于 2020 年获得 FDA 批准上市, 其采用了一种通过振动能量刺激筛前神经鼻外支的方法, 激活鼻泪反射以促进泪液分泌。这种方法的独特之处在于, 既往研究认为刺激鼻内部神经才能激活鼻泪反射, iTEAR 首次验证了刺激鼻外部神经也能在泪液分泌中发挥重要作用。由于其主要通过一个特定频率和振幅的单向振动尖端发挥作用, 能够在鼻硬骨和鼻软骨连接处的皮肤上进行刺激, 所以治疗便捷性很好; 同时, 其并不通过药物或是电流发挥作用, 使得患者更乐意接受治疗。多项临床研究证实了 iTEAR 的有效性。研究人员通过测量 14、30、90、180 d 随访的 Schirmer 试验结果, 展示了 iTEAR 促进

即刻泪液分泌的长期效果<sup>[11]</sup>。在安全性方面, iTEAR 使用后的常见不良反应包括鼻痒、打喷嚏, 其余不适症状还包括轻微的头疼和间歇性鼻部酸痛。iTEAR 作为一款创新的鼻外神经刺激设备, 在干眼治疗领域具有良好的前景。然而, 其长期效果和安全性仍需进一步研究验证, 以确保在临床实践中持续发挥优势。

## 3 神经刺激治疗干眼的优势与特点

神经刺激疗法在治疗干眼方面展现出了独特的优势, 其原理是基于促进自身天然泪液的分泌机制。研究表明, 通过刺激鼻神经, 可以激发泪腺、杯状细胞和睑板腺同时分泌泪膜的 3 种主要成分, 以及泪液中其他丰富的生理性成分。这一作用效果的实现, 尤其是神经刺激疗法对黏蛋白和睑脂分泌的促进作用, 在临床试验中通过活体成像、结膜印迹试验等多种技术手段得到了充分证实<sup>[12-14]</sup>。神经刺激疗法在干眼治疗领域呈现出独特的多靶点效应, 这一特点在当前的干眼治疗方法中显得十分重要。通过刺激鼻神经而协同促进多个泪液成分的释放, 这种多方位的治疗效应为干眼患者提供了新的治疗选择, 并在临床实践中取得了积极的成果。

神经刺激疗法在治疗干眼方面着眼于“即刻”产生的效果。具体而言, TrueTear、酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂和 iTEAR 等, 都以其独特的暂时性和即时性促进泪液分泌能力为主要特点, 该特点在临床应用中得以体现, 并且从上文所提到的关键临床试验可以看出, 其主要疗效指标均着重于刺激后泪液分泌的即刻提升效果, 这与传统的干眼临床试验方法存在较大不同, 因此在阅读和评估这类神经刺激疗法的临床试验结果时, 需要特别关注这一点。这种强调“即刻”效果的神经刺激治疗策略在干眼治疗领域引起了一定程度的关注。神经刺激疗法的突出特点在于能够迅速促进泪液分泌增加, 从而在短时间内明显缓解患者干眼症状。然而, 与之相关的临床试验研究设计和结果分析也需要更为谨慎地进行。在解读研究数据时, 专业人士需要充分认识到这种即时效果的独特性, 避免将其与传统疗法的长期稳定性混淆。同时, 我们也需要进一步关注神经刺激疗法的长期治疗效果以及与其他治疗方法的综合比较, 以便为患者提供更全面和准确的治疗建议。

多项临床试验对于神经刺激疗法长期治疗效果给出了积极的结论。研究发现, 长期使用 TrueTear 和 iTEAR 能够显著提高基础泪液分泌水平。具体而言, 在使用 TrueTear 半年时, 刺激前的 Schirmer 结果相较

于基线呈明显上升趋势<sup>[15]</sup>。另一项涉及 iTEAR 的研究则显示,2 周~6 个月的随访期间,刺激前的 Schirmer 试验结果较基线也均有显著提高<sup>[11]</sup>。此外,这些治疗方法还表现出改善泪膜破裂时间、角结膜染色、睑板腺功能以及眼表疾病指数评分的潜力<sup>[11,15]</sup>。这一系列的积极发现强有力地支持了神经刺激疗法在促进泪液分泌的同时具有长期缓解干眼症状和体征作用的观点。这种效应可能源于神经刺激疗法在长期应用中改善了泪腺功能单位,从而打破了干眼症状的恶性循环。

然而,值得注意的是,上述结论主要是基于探索性质的研究结果,而神经刺激疗法相关临床试验的主要终点仍主要聚焦在即刻促进泪液分泌效果上。尽管存在大量积极的临床试验结果,但也不乏少数临床研究提出相反的观点,认为神经刺激疗法在长期改善干眼症状方面的效果并不明显<sup>[7]</sup>。

总体而言,神经刺激促进泪液分泌是一种有前景的干眼治疗新选择,许多相关设计已成功转化,陆续完成临床试验、上市,并正在不断地改进中。在实际应用中,存在一部分干眼患者反馈神经刺激治疗后无明显泪液分泌,需要进一步研究神经刺激对这部分患者效果较差的原因;也有部分患者反映有明显的鼻痒、鼻部不适,此类问题仍需重视。未来的研究方向应更着重于探讨神经刺激疗法改善干眼症状、体征的长期作用,探索神经刺激疗法如何融入已有的干眼诊疗规范中,推广神经刺激疗法以造福更多的干眼患者。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 276-283. DOI: 10.1016/j.jtos. 2017. 05. 008.
- [2] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 575-628. DOI: 10.1016/j.jtos. 2017. 05. 006.
- [3] Willcox M, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II tear film report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 366-403. DOI: 10.1016/j.jtos. 2017. 03. 006.
- [4] Kossler AL, Wang J, Feuer W, et al. Neurostimulation of the lacrimal nerve for enhanced tear production [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2015, 31(2): 145-151. DOI: 10.1097/IOP. 0000000000000234.
- [5] Brinton M, Kossler AL, Patel ZM, et al. Enhanced tearing by electrical stimulation of the anterior ethmoid nerve [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(4): 2341-2348. DOI: 10.1167/iovs. 16-21362.
- [6] Kossler AL, Brinton M, Patel ZM, et al. Chronic electrical stimulation for tear secretion; lacrimal vs. anterior ethmoid nerve [J]. Ocul Surf, 2019, 17(4): 822-827. DOI: 10.1016/j.jtos. 2019. 08. 012.
- [7] Cohn GS, Corbett D, Tenen A, et al. Randomized, controlled, double-masked, multicenter, pilot study evaluating safety and efficacy of intranasal neurostimulation for dry eye disease [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(1): 147-153. DOI: 10.1167/iovs. 18-23984.
- [8] Wirta D, Torkildsen GL, Boehmer B, et al. ONSET-1 phase 2b randomized trial to evaluate the safety and efficacy of OC-01 (varenicline solution) nasal spray on signs and symptoms of dry eye disease [J]. Cornea, 2022, 41(10): 1207-1216. DOI: 10.1097/ICO. 0000000000002941.
- [9] Wirta D, Vollmer P, Paaau 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. DOI: 10.1016/j.ophtha. 2021. 11. 004.
- [10] Quiroz-Mercado H, Hernandez-Quintela E, Chiu KH, et al. A phase II randomized trial to evaluate the long-term (12-week) efficacy and safety of OC-01 (varenicline solution) nasal spray for dry eye disease: the MYSTIC study [J]. Ocul Surf, 2022, 24: 15-21. DOI: 10.1016/j.jtos. 2021. 12. 007.
- [11] Ji MH, Moshfeghi DM, Periman L, et al. Novel extranasal tear stimulation: pivotal study results [J/OL]. Transl Vis Sci Technol, 2020, 9(12): 23 [2023-10-15]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33244443/. DOI: 10.1167/tvst. 9. 12. 23.
- [12] Dieckmann GM, Cox SM, Lopez MJ, et al. A single administration of OC-01 (varenicline solution) nasal spray induces short-term alterations in conjunctival goblet cells in patients with dry eye disease [J]. Ophthalmol Ther, 2022, 11(4): 1551-1561. DOI: 10.1007/s40123-022-00530-x.
- [13] Pondelis N, Dieckmann GM, Jamali A, et al. Infrared meibography allows detection of dimensional changes in meibomian glands following intranasal neurostimulation [J]. Ocul Surf, 2020, 18(3): 511-516. DOI: 10.1016/j.jtos. 2020. 03. 003.
- [14] Gumus K, Schuetzle KL, Pflugfelder SC. Randomized controlled crossover trial comparing the impact of sham or intranasal tear neurostimulation on conjunctival goblet cell degranulation [J]. Am J Ophthalmol, 2017, 177: 159-168. DOI: 10.1016/j.ajo. 2017. 03. 002.
- [15] Friedman NJ, Butron K, Robledo N, et al. A nonrandomized, open-label study to evaluate the effect of nasal stimulation on tear production in subjects with dry eye disease [J]. Clin Ophthalmol, 2016, 10: 795-804. DOI: 10.2147/OPHT. S101716.

(收稿日期:2023-10-21 修回日期:2024-03-01)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

## 本刊对基金项目的证明和著录要求

文稿所涉及的课题如为国家级、部级、省级等基金资助项目,请分别用中英文表述并分别列于文章中英文摘要关键词之下,“基金项目:”进行标识,并注明基金项目名称,并在圆括号内注明基金项目编号。基金项目名称应按国家有关部门规定的正式名称填写,多个基金资助的项目请全部列出,按资助机构的等级顺序排列,并以“;”隔开。如:基金项目:国家自然科学基金(30271269);国家重点基础研究发展计划(973计划)(2013CB532002);Fund program; National Natural Science Foundation of China (30271269); National Key Basic Research Program of China(973 Program) (2013CB532002)。获得基金项目资助的论文投稿时请提供基金项目资助证明的复印件或扫描后发至编辑部信箱。

(本刊编辑部)