

不同频率经皮电刺激联合透明质酸钠滴眼液治疗干眼症疗效研究

郭佩颖¹, 王丹靖¹, 王畅², 余萍²

1. 贵州中医药大学研究生院护理学院, 贵州贵阳 550002

2. 毕节市中医医院眼科, 贵州毕节 551700

【摘要】目的 评价不同频率经皮电刺激联合透明质酸钠滴眼液对干眼患者临床疗效。**方法** 采用随机对照研究设计, 将符合纳入标准的干眼患者随机分为对照组、低频组、中频组和高频组。对照组给予透明质酸钠滴眼液治疗, 其余三组在此基础上联合不同频率经皮电刺激治疗, 连续干预 4 周。分别于治疗前 (基线)、治疗 2 周及 4 周评估 4 组眼表疾病指数 (ocular surface disease index, OSDI)、非接触式泪膜破裂时间 (non-invasive tear breakup time, NITBUT)、泪液分泌试验 (Schirmer I test, SIT) 及眼部疼痛评分 (numeric rating scale, NRS)。采用重复测量方差分析比较各组随时间的变化情况。**结果** 重复测量方差分析结果显示, 各组 OSDI、NITBUT、SIT 及 NRS 评分均存在显著时间主效应 ($P < 0.001$)。在 NITBUT、SIT 及 NRS 指标中, 时间×组别交互效应具有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示不同治疗方案的改善趋势存在差异。4 周终点时, 高频组在改善泪膜稳定性、泪液分泌及缓解眼部疼痛方面均优于对照组 ($P < 0.001$)。**结论** 经皮电刺激联合透明质酸钠滴眼液可明显改善干眼患者的主观症状及客观体征, 其中相对较高频率的经皮电刺激在改善泪膜稳定性、泪液分泌及眼部疼痛方面显示出一定的临床优势。

【关键词】 干眼; 经皮电刺激; 透明质酸钠; 眼表疾病指数; 随机对照研究

【中图分类号】 R777.3

Efficacy of Different Frequencies of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Combined with Sodium Hyaluronate Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome

Peiying Guo¹, Chang Wang¹, Ping Yu¹, Danjing Wang²

1. Graduate School, School of Nursing, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, Guizhou, China

2. Department of Ophthalmology, Bijie Hospital of Traditional Chinese Medicine, Bijie 551700, Guizhou, China

【Abstract】Objective To evaluate the clinical efficacy of transcutaneous electrical stimulation at different frequencies combined with sodium hyaluronate eye drops in patients with dry eye. **Methods** In this randomized controlled study, patients with dry eye who met the inclusion criteria were randomly assigned to a control group, a low-frequency group, a medium-frequency group, and a high-frequency group. The control group received sodium hyaluronate eye drops alone, while the other three groups received additional transcutaneous electrical stimulation at different frequencies for 4 weeks. Ocular surface disease index (OSDI), non-invasive tear breakup time

通讯作者: 王畅, 电子信箱: 1930830414@qq.com

(NITBUT), Schirmer I test (SIT), and numeric rating scale (NRS) scores were assessed at baseline, 2 weeks, and 4 weeks. Repeated-measures analysis of variance was used to compare changes over time among the groups. **Results** Repeated-measures analysis of variance showed significant time effects for OSDI, NITBUT, SIT, and NRS in all groups ($P<0.001$). Significant time \times group interaction effects were observed for NITBUT, SIT, and NRS ($P<0.05$), indicating differences in improvement trends among the treatment groups. At the 4-week endpoint, the high-frequency group demonstrated significantly greater improvements in tear film stability, tear secretion, and ocular pain relief compared with the control group ($P<0.001$). **Conclusion** Transcutaneous electrical stimulation combined with sodium hyaluronate eye drops can significantly improve both subjective symptoms and objective signs in patients with dry eye. Relatively higher-frequency stimulation shows certain clinical advantages in improving tear film stability, tear secretion, and ocular pain.

【Key words】 Dry eye disease; Transcutaneous electrical stimulation; Sodium hyaluronate; Ocular Surface Disease Index; Randomized controlled study

干眼症是全球范围内最常见的眼表疾病，目前全球干眼的患病率为5~50%，我国干眼症的患病率约为21%~52%，已严重影响了数百万人的生活质量^[1]。根据国际泪膜与眼表学会干眼工作组共识（Tear Film & Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II, TFOS DEWS II）^[2]，干眼症被定义为一种多因素引起的、有症状的疾病，其特征是泪膜及/或眼表稳态失衡，其中泪膜不稳定、高渗透压、眼表炎症与损伤及神经异常为病因因素。这一系列病理生理变化最终致使患者自觉眼部干涩、疼痛、视疲劳、畏光等眼部不适症状。通常，干眼的传统治疗方法是以人工泪液以湿润眼表，但其作用在于改善眼表润滑状态，对眼部疼痛等神经症状的改善作用相对有限^[3]。有研究认为^[4]，通过神经刺激可增加干眼患者泪液分泌量，同时也可改善眼痛症状。经皮电刺激是一种非侵入性的神经调控治疗方法，通过皮肤表面的电流刺激激活周围神经系统，调节眼表感觉神经元和自主神经，进而改善患者的泪液分泌和缓解疼痛^[5]。目前有关经皮电刺激治疗干眼的研究多集中于单一刺激参数，对不同刺激频率疗效的差别的比较研究相对较少，但不同频率刺激可能通过不同的神经调控机制影响泪液分泌及眼部神经通路，其临床较优参数尚缺乏明确依据。因此，本研究基于既往相关研究结果^[6]，在常规治疗的基础上，对不同频率经皮电刺激治疗干眼的临床疗效进行比较，以期为临床参数选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料及分组

选取2024年12月至2025年12月于毕节市中医医院眼科门诊就诊并招募的符合纳入标准的干眼患者99例，采用随机数字表法分为对照组、低频组、中频组和高频组。本研究方案经毕节市中医医院伦理委员会审核批准（伦理审批号：WZ-2024-009），所有受试者均在充分知情的前提下自愿签署知情同意书。本研究为贵州中医药大学研究生论文，由贵州中医药大学研究生在毕节市中医医院完成临床实施。

诊断标准：依据TFOS DEWS II标准^[2]及《中国干眼临床诊疗专家共识》2024版^[1]，标准如下：自觉症状包括干涩、异物感、烧灼感、眼疲劳等；客观检测指标满足以下任一项：① Schirmer I 试验 ≤ 10 mm/5min；② NITBUT < 10 s；③ OSDI 评分 ≥ 13 分。

纳入标准：①符合上述干眼症诊断标准^[1,2]；②年龄18-65岁；③无严重全身系统疾病；④自愿参与并签署知情同意书；⑤能配合治疗和随访。

排除标准：①合并严重眼部疾病；②有影响泪液分泌的全身疾病；③近1个月使用其他干眼治疗；④妊娠或哺乳期。

本研究纳入与排除标准的制定参考《中国干眼临床诊疗专家共识（2024年）》及TFOS DEWS II相关文献^[1,2]，并结合本研究实际情况制定。

1.2 方法

1.2.1 对照组

对照组给予常规治疗，即使用0.1%透明质酸钠滴眼液（国药准字：H20205052，生产厂家：参天制药（中国）有限公司），每日1滴，每日3次，双眼滴用，连续治疗4周。治疗期间不联合其他干眼相关治疗。

1.2.2 低频组/中频组/高频组

在对照组常规治疗的基础上，三组试验组分别联合不同频率的经皮电刺激治疗。经皮电刺激采用华佗牌SDZ-III型号电刺激治疗仪（生产厂家：苏州医疗用品公司），为非侵入性神经刺激设备。治疗前，受试者取仰卧位，于安静环境中放松休息，清洁眼周皮肤后粘贴电极。电极分别放置于双眼眶周区域，使其接近三叉神经眼支（V1）及上颌支（V2）分布区域。刺激参数设置参考既往研究研究方法结合临床实际情况：低频组5Hz；中频组20Hz；高频组80Hz，其中，Hz（hertz）为频率单位，表示每秒振动次数。电流强度根据受试者耐受程度逐渐调节，以受试者出现轻微刺感但无明显不适为宜。每次治疗20min，每周5次，连续治疗4周。治疗过程中密切观察受试者反应，如出现明显不适立即停止治疗。

各组受试者的治疗周期、评估时间点均保持一致。研究期间未联合其他干眼相关治疗措施。所有治疗均经过统一培训的医护人员操作完成。

1.3 观察指标

于治疗前、治疗 2 周及治疗 4 周，对受试者进行主观症状及干眼相关体征评估。所有检查均在相对恒定的室内环境下进行，由同一名医生完成，双眼均进行检测，结果取双眼平均值用于统计分析。

1.3.1 主观症状指数

于治疗前、治疗 2 周及治疗 4 周，采用眼表疾病症状指数（ocular surface disease index, OSDI）评估受试者干眼主观症状。OSDI 量表包括微光、异物感、眼痛、视疲劳等 12 项症状，根据症状出现的频率进行评分，每项评分范围为 0-4 分。总评分按以下公式计算：OSDI 评分=总分×100 分÷（出现条目数×4），评分范围 0~100 分。其中，OSDI 评分≥13 提示存在干眼症状，评分越高代表临床症状越重。

1.3.2 干眼客观体征

于治疗前、治疗 2 周及治疗 4 周，对受试者干眼相关体征进行评估，具体包括非接触式泪膜破裂时间（NITBUT）、泪液分泌试验（SIT）。其中，NITBUT 采用非侵入性泪膜分析仪进行测量，受试者自然眨眼数次后睁眼注视前方，记录泪膜首次出现破裂的时间（s），重复测量 3 次取平均值，NITBUT < 10s 为异常。泪液分泌试验（SIT）指导受试者取坐位，在未行表面麻醉的情况下，将 Schirmer 试纸一端置于下睑外 1/3 结膜囊处，另一端自然悬垂，5min 后测量试纸湿润长度（mm/5min）。对患者双眼分别测量，取双眼平均值用于统计分析。SIT≤10 mm/5min 提示泪液分泌不足。

1.3.3 疼痛评估

采用数字评分法（numeric rating scale, NRS）评价受试者眼部疼痛程度。评价范围为 0~10 分，其中 0 分便是无疼痛，10 分表示最剧烈疼痛，评分越高表示疼痛程度越重。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料经正态性检验后，符合正态者以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，不符合正态分布者以中位数（四分位数间距）[M(Q1,Q3)]表示；计数资料以例数（百分数）[n(%)]表示。各组基线资料比较采用单因素方差分析或 χ^2 检验；各组在不同时间点的 OSDI、NITBUT、SIT 及 NRS 指标采用重复测量方差分析，必要时采用 Greenhouse-Geisser 校正。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及基线特征比较

共纳入受试者 99 例，其中对照组 25 例，低频组 25 例，中频组 25 例，高频组 24 例。四组受试者在年龄、性别构成、病程及基线 OSDI、NITBUT、SIT、NRS 等结局指标方面比较，差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ），提示各组基线资料具有可比性，见表 1。

表 1 四组受试者一般资料及基线临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

变量	对 照 组 (n=25)	组 低 频 (n=25)	组 中 频 (n=25)	组 高 频 (n=24)	P 值
一般资料					
年龄 (岁)	46.16±12.12	42.80±12.39	45.88±11.44	46.38±11.40	0.683
性别 (男 / 女)	9 (36.0) / 16 (64.0)	11 (44.0) / 14 (56.0)	9 (36.0) / 16 (64.0)	9 (37.5) / 15 (62.5)	0.927
病程 (月)	24.52±12.91	25.12±14.30	24.92±13.16	26.13±14.19	0.980
基线结局指标					
OSDI (分)	40.32±8.11	38.85±12.55	40.97±10.95	44.55±6.47	0.227
NITBUT (s)	3.77±1.67	4.53±1.47	4.07±1.08	3.89±0.51	0.169
SIT(mm/5min)	4.04±1.60	4.22±1.67	4.28±1.66	4.78±1.69	0.455
NRS(分)	5.60±1.47	5.12±1.05	5.48±1.33	4.88±1.04	0.158

注：计量资料有均值±标准差表示，组间比较采用单因素方差分析；计数资料以例数表示，组间比较采用 χ^2 检验； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.2 各组结局指标变化情况

表 2 四组在不同时间点的结局指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	基线	2 周	4 周	P1	P2	P3
OSDI (分)						
对照组	40.32±8.11	32.12±5.89	29.17±5.95			
低频组	38.85±12.55	28.12±9.41	24.12±9.26			
中频组	40.97±10.95	29.57±9.97	24.85±9.15			
高频组	44.55±6.47	32.71±2.72	22.24±2.70	0.443	0.001	0.001
NITBUT (s)						
对照组	3.77±1.67	4.39±1.61	4.57±1.41			
低频组	4.53±1.47	5.32±1.25	6.04±1.14			
中频组	4.07±1.08	5.06±1.08	6.20±1.11			
高频组	3.89±0.51	6.82±0.48	9.53±0.25	0.001	0.001	0.001
SIT(mm/5min)						
对照组	4.04±1.60	4.56±1.34	5.12±1.20			

低频组	4.22±1.67	5.14±1.55	6.07±1.36			
中频组	4.28±1.66	5.45±1.50	6.66±1.41			
高频组	4.78±1.69	7.36±1.76	10.73±1.55			
				0.001	0.00	0.001
					1	
NRS(分)						
对照组	5.60±1.47	5.16±1.38	5.04±1.57			
低频组	5.12±1.05	4.24±1.23	3.76±1.39			
中频组	5.48±1.33	4.04±1.40	3.24±1.51			
高频组	4.88±1.04	3.12±1.12	1.42±0.83			
				0.001	0.00	0.001
					1	

注： P_1 为组别主效应， P_2 为时间主效应， P_3 为时间×组别交互效应。重复测量方差分析中，若不满足球形假设，采用 Greenhouse-Geisser 校正。

2.2.1 OSDI 评分变化情况

重复测量方差分析结果显示，OSDI 评分在时间维度上存在显著主效应 ($P<0.001$)，提示治疗时间延长各组受试者眼表症状均有所改善；组别主效应差异无统计学意义 ($P>0.05$)。时间×组别交互效应差异有统计学意义 ($P<0.001$)，提示不同治疗组 OSDI 时间变化的趋势存在差异。其中试验组，尤其是高频组，在研究期间下降幅度更为明显，见表 2。

2.2.2 NITBUT 变化情况

NITBUT 的重复测量方差分析结果显示，时间主效应、组别主效应及时间×组别交互效应差异均具有统计学意义 ($P_2<0.001$, $P_1<0.001$, $P_3<0.001$)，提示 NITBUT 随时间显著改善，且不同组别间改善程度及变化趋势存在明显差异。试验组 NITBUT 改善幅度整体优于对照组，其中高频组改善最为显著，见表 2。

2.2.3 SIT 及 NRS 评分变化情况

SIT 的重复测量方差分析结果显示，时间主效应及时间×组别交互效应差异具有统计学意义 ($P_2<0.001$, $P_3<0.001$)，组别主效应差异无统计学意义 ($P_1>0.05$)，提示随治疗时间延长，各组泪液分泌水平均有所改善，但不同组别改善趋势存在差异。试验组，尤其是高频组，SIT 提升幅度较对照组更为明显，见表 2。NRS 评分的重复测量方差分析结果显示，时间主效应、组别主效应及时间×组别交互效应差异均具有统计学意义 (均 $P<0.001$)，提示各组眼部疼痛评分随时间显著下降，且不同治疗组在疼痛缓解程度及变化趋势方面存在显著差异，试验组改善程度优于对照组，其中高频组下降幅度最大，见表 2。

在 4 周终点时，组间比较结果显示，在 OSDI 指标方面，高频组 OSDI 评分显著低于对照组 ($P=0.008$)，见表 3。而低频组和中频组与对照组比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)；在 NITBUT 指标方面，低频组、中频组及高频组的 NITBUT 均显著高于对照组 (均 $P<0.001$)；在 SIT 指标方面，中频组和高频组

的 SIT 显著高于对照组（均 $P < 0.001$ ），而低频组与对照组比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；在 NRS 指标方面，低频组、中频组及高频组的 NRS 评分均显著低于对照组（ $P \leq 0.008$ ），其中高频组的改善幅度最为明显。总体而言，经皮电刺激联合透明质酸钠滴眼液治疗可显著改善干眼患者的主观症状及部分客观体征，且相对较高频率的电刺激在改善泪膜稳定性、泪液分泌及眼部疼痛方面表现出更为明显的优势。

表 3 四组在 4 周时的终点值及与对照组的比较($\bar{x} \pm s$)

指标/组别	4 周	对照 vs 低频	对照 vs 中频	对照 vs 高频
OSDI (分)				
对照组	29.17±5.95			
低频组	24.12±9.26	0.112		
中频组	24.85±9.15		0.238	
高频组	22.24±2.70			0.008
NITBUT (s)				
对照组	4.57±1.41			
低频组	6.04±1.14	< 0.001		
中频组	6.20±1.11		< 0.001	
高频组	9.53±0.25			< 0.001
SIT(mm/5min)				
对照组	5.12±1.20			
低频组	6.07±1.36	0.099		
中频组	6.66±1.41		< 0.001	
高频组	10.73±1.55			< 0.001
NRS (分)				
对照组	5.04±1.57			
低频组	3.76±1.39	0.008		
中频组	3.24±1.51		< 0.001	
高频组	1.42±0.83			< 0.001

注：数据以均值±标准差表示；P 值为 4 周终点值与对照组比较的 Bonferroni 校正结果；OSDI、NRS 数值越低表示症状越轻（↓）；NITBUT、SIT 数值越高表示疗效越好（↑）。

3 讨论

随着视频终端的广泛使用，干眼症的发生率逐年上升，已成为影响患者视觉功能及生活质量的常见眼表疾病。干眼症以泪膜稳态失衡为核心病理基础，常伴随干涩、异物感、烧灼感及眼部疼痛等症状。人工泪液虽为常用基础治疗，对泪液分泌及眼部疼痛等症状改善有限^[7]，因此联合其他治疗手段逐渐成为研究热点。

经皮电刺激作为一种非侵入性神经调控方式，已在多项研究中被证实可通过激活眨眼反射及相关神经反射通路，促进泪液分泌、改善泪膜稳定性，并对干眼相关的眼部疼痛有一定程度的缓解作用。一项针对视频显示终端使用者研究显示^[8]，受试者在接受短期眶周电刺激治疗后，OSDI 评分及多项泪膜相关指标显著改善，且不影响日常视觉功能。其次，与人工泪液被动补充不同，经皮

电刺激是通过激活神经反射通路促进泪液分泌，所产生的为天然泪液，更有利于维持泪膜稳态^[9]。再次，由于干眼症状的多样化，部分患者主要表现为以眼部疼痛为主的感觉异常，研究认为^[10]经皮电刺激可缓解干眼相关眼部疼痛，其作用机制可能与调节角膜及三叉神经相关感觉通路、抑制感觉神经异常兴奋有关。Han等^[11]研究结果亦证实了这一发现，经皮电刺激可在屈光手术术后早期降低眼部疼痛程度，进一步支持了神经调控干预在干眼疼痛中的作用。

不同于既往多采用单一刺激参数的研究，本研究从参数优化角度比较了不同刺激频率经皮电刺激对干眼疗效的影响。结果显示，不同频率经皮电刺激联合透明质酸钠滴眼液均可改善干眼相关指标，但组间差异未达统计学显著，与部分既往研究结果基本一致，提示经皮电刺激在干眼治疗中具有较为稳定的疗效。但从变化趋势看，相对较高频率的电刺激在改善干眼主观症状及部分客观指标方面表现出一定优势，可能与其增强神经传导效率及泪液分泌反应有关^[12]。此外，在研究过程中未观察到与经皮电刺激相关的严重不良反应，提示该干预在研究周期内具有较好的安全性和可耐受性。

本研究仍存在一定局限性，如样本量较小、观察时间有限，部分指标尚需进一步完善。后续研究可通过扩大样本量、延长随访时间，并结合客观检查指标，以更全面地评价经皮电刺激在干眼治疗中的疗效及作用机制。

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] Craig J P, Nichols K K, Akpek E K, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3):276-283.
- [3] Kim M, Lee Y, Mehra D, et al. Dry eye: why artificial tears are not always the answer[J]. BMJ Open Ophthalmol, 2021, 6(1):e000697.
- [4] 李云婷, 曾庆延. 神经调控治疗干眼研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2025, 61(8):631-635.
- [5] 周羨媚, 邵毅, 廖萱. 神经刺激在干眼治疗中的应用[J]. 眼科新进展, 2025, 45(2):140-144.
- [6] Cai M M, Zhang J. Effectiveness of transcutaneous electrical stimulation combined with artificial tears for the treatment of dry eye: a randomized controlled trial[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6):1.
- [7] Semp D A, Beeson D, Sheppard A L, et al. Artificial tears: a systematic review[J]. Clin Optom (Auckl), 2023, 15:9-27.
- [8] Zeng W, Lou H, Huang Q, et al. Eliciting blinks by transcutaneous electric nerve stimulation improves tear fluid in healthy video display terminal users: a self-controlled study[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(44):e31352.
- [9] 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.
- [10] Sivanesan E, Levitt R C, Sarantopoulos C D, et al. Noninvasive electrical stimulation for the

treatment of chronic ocular pain and photophobia[J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(8):727-734.

[11] Han G, Lim D H, Yoo Y S, et al. Transcutaneous electrical stimulation for the prevention of dry eye disease after photorefractive keratectomy: randomized controlled trial[J]. *Ophthalmol Sci*, 2023, 3(2):100242.

[12] Neudorfer C, Chow C T, Boutet A, et al. Kilohertz-frequency stimulation of the nervous system: a review of underlying mechanisms[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(3):513-530.