

· 专论 ·

# “肝开窍于目”中医理论启示下的“肝-眼生物轴”的提出及其现代医学生物学证据

朱悦<sup>1</sup>, 曹程<sup>1</sup>, 王颖异<sup>1</sup>, 郑慧丽<sup>1</sup>, 陈晨凯<sup>1</sup>, 郭建明<sup>1</sup>, 张芳<sup>1</sup>, 宿树兰<sup>1</sup>, 郭盛<sup>1</sup>, 王育良<sup>2</sup>, 段金彪<sup>1</sup>

(1.南京中医药大学, 中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心, 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏省方剂高新技术研究重点实验室, 江苏 南京 210023; 2.南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

**摘要:**“肝开窍于目”是中医脏腑理论的重要认知,认为“眼乃五脏六腑之精华,上注于目而为明”,并在临床实践中不断完善形成了“肝病及眼”“眼病及肝”的中医辨证与辨病理论基础和诊疗体系。随着现代医学生物学的发展,越来越多的证据表明肝脏和眼两大脏器之间在生理、病理诸方面存在着十分复杂而密切的联系,这些生物学联系印证了“肝开窍于目”理论。因此,“肝-眼生物轴”的提出,既得益于“肝开窍于目”中医脏腑理论的启示,具有深厚的传统中医理论基础,又是人体脏器与眼部疾病之间存在共同的通路与靶点和复杂而紧密的生物学关系的客观判断。“肝-眼生物轴”的提出和不断丰富完善,必将为提升眼科学基础研究及临床诊疗水平做出应有的贡献。

**关键词:**肝;眼;生物轴;肝-眼轴;肝开窍于目;理论创新

中图分类号:R2-03 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2021)02-0161-10

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0161

引文格式:朱悦,曹程,王颖异,等.“肝开窍于目”中医理论启示下的“肝-眼生物轴”的提出及其现代医学生物学证据[J].南京中医药大学学报,2021,37(2):161-170.

**The Proposal of the Biological Axis of "Liver-Eye" Inspired by the TCM Theory of "Liver Opens at the Eyes" and Its Modern Medical Biological Evidences**

ZHU Yue<sup>1</sup>, CAO Cheng<sup>1</sup>, WANG Ying-yi<sup>1</sup>, ZHENG Hui-li<sup>1</sup>, CHEN Chen-kai<sup>1</sup>, GUO Jian-ming<sup>1</sup>, ZHANG Fang<sup>1</sup>, SU Shu-lan<sup>1</sup>, GUO Sheng<sup>1</sup>, WANG Yu-liang<sup>2</sup>, DUAN Jin-ao<sup>1</sup>

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Jiangsu Province Key Laboratory of High Technology Research, Nanjing, 210023, China; 2. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China)

**ABSTRACT:** "Liver opens at the eyes" is an important cognition of the viscera and bowels theory of traditional Chinese medicine, which holds that "The eye is clear based on the visceral and bowel essence flowing upwards into the eyes". In clinical practice, it has continuously improved and formed the TCM syndrome differentiation, diagnosis, treatment system and theoretical basis of "liver disease leads to ophthalmopathy" as well as "ophthalmopathy leads to liver disease". With the development of modern medical biology, more and more evidences show that there is a very complex and close relationship between the liver and the eye in physiology and pathology. We recognize the profound philosophical thought reflected in the traditional Chinese medicine theory "Liver opens at the eyes" and it is proved that the biological relationship between the liver and the eye is close and objective. Therefore, the proposal of the biological axis of "liver-eye" not only benefits from the enlightenment of the viscera and bowel theory of traditional Chinese medicine, but also has a profound theoretical foundation of traditional Chinese medicine. It is also an objective judgment of more and more evidence that there are common pathways as well as targets and complex and close biological relationships between human organs and eye diseases. There is reason to believe that the proposal

收稿日期: 2021-02-18

基金项目: 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心开放课题重点项目(ZDXM-2020-03);国家自然科学基金(81973591,81773837)

第一作者: 朱悦,男,副研究员, E-mail: zhuyue@njucm.edu.cn

通信作者: 段金彪,男,教授,博士生导师,主要从事中药资源化学与功效物质研究, E-mail: dja@njucm.edu.cn

and continuous enrichment and improvement of the theory of "liver-eye" axis will make proper contributions to the improvement of basic research, clinical diagnosis and treatment of ophthalmology.

**KEYWORDS:** liver; eye; biological axis; liver-eye axis; liver opens at the eyes; theoretical innovation

“肝开窍于目”是历代医家继承《黄帝内经》学术思想并结合临床经验发展起来的眼科疾病理论学说,形成历史悠久,迄今仍对中医临床诊断与治疗具有重要的理论意义和指导价值,同时也被现代医学生物学不断印证着这一传统中医理论的科学性。尤其是现今全球超过半数人口存在视觉障碍疾患,视觉障碍严重影响了人类生存质量,在此背景下,我们系统梳理了人体生物轴的研究概况,“肝开窍于目”中医理论的源流发展以及现代医学生物学对肝与眼的认识,探索性地提出了“肝-眼生物轴”的科学假说。期冀为深入阐释中医传统理论的科学内涵,系统揭示眼与人体脏器之间的联系及其现代医学生物学实质,助力传统中医理论与现代医学的交融互鉴,引导眼科学及临床诊疗水平的进一步提升。

## 1 人体生物轴的认识与研究进展

现代医学生理学及病理学研究发现,人体各脏器能够借助神经、免疫及内分泌等系统建立起的相互影响和反馈调节的双向信息交流关系如同“对话”,其复杂而紧密的生物学关系被描述成各式各样的“生物轴”,对人类认识自身提供了重要启示,对临床医学发展做出了重要贡献。

现代医学的第一个生物轴——“肠-脑轴”的发现可以追溯到 19 世纪 30 年代,William 在治疗外伤时发现,患者的情绪状态影响了机体消化能力,基于此提出了肠与脑之间存在双向沟通的“肠-脑轴”假设<sup>[1]</sup>,并成为医学生物界的研究热点,显著提升了相关疾病的诊疗和研究水平<sup>[2-4]</sup>。2020 年 *Nature* 发表研究论文证明了“肠-脑-肠”环路的可控制投射至肠道的交感神经活动性,进一步阐释了“肠-脑轴”的科学实质及其对生命科学的重要意义<sup>[5]</sup>。近些年来,随着系统生物学的兴起和对人体生命科学的深入研究,越来越多的生物轴被提出并加以证实。例如“肠-肝轴”<sup>[6-7]</sup>、“肠-眼轴”<sup>[8-9]</sup>、“肺-肠轴”<sup>[10-11]</sup>等。

现代医学对“生物轴”的认知与传统中医对脏腑关系及人体器官之间相互联系的理论存在诸多共性与契合。整体观是中医学最具特色的认识论与思维方法,其将人体视为统一的整体,脏腑经络、五官九窍、四肢百骸彼此之间在结构、生理、病理上均有着密切的联系。因此,早在《黄帝内经》便有“肺与大肠

相表里”“心与小肠相表里”的记载,这些认识与现代医学“肺-肠轴”“肠-脑轴”的认识不谋而合<sup>[12-14]</sup>。因此,基于传统中医脏腑、表里关系的认知与启示并结合现代医学生物学的研究进展提出生物轴的概念,为医学生物学深入系统揭示人体器官之间存在的相互联系与调节、互为依存与反馈等复杂机制提供了认识论,也为客观准确地阐释疾病的发生、发展及转化等机制提供了理论依据,也有利于以此为引导不断探索和发现新的生物学网络与药物作用靶点,同时对于深化中医理论内涵认识及临床应用均具有重要意义。

## 2 “肝-眼生物轴”的提出及其中医理论证据

从整体观的认识出发,中医早已认识到眼睛视物功能的正常需要五脏功能的正常协调配合,精、气、血、津液等物质充盈方能濡养于眼,视物方能正常,如《审视瑶函》云:“眼乃五脏六腑之精华,上注于目而为明”(图 1)<sup>[15]</sup>。而五脏中,肝与眼的关系最为密切,形成了“肝开窍于目”的理论体系。

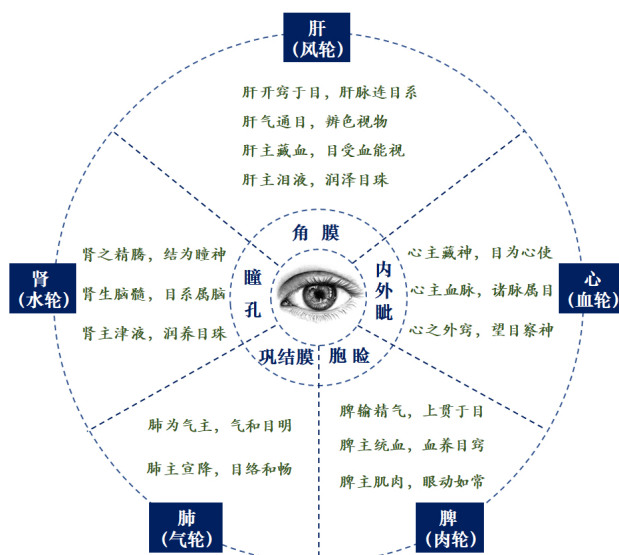


图 1 中医学对于脏腑与眼的整体观认识

### 2.1 “肝开窍于目”理论源流

中医关于肝与眼关系的论述始于《黄帝内经》，共有 16 篇经文涉及肝与眼关系的论述，涵盖了生理、病理、治法等多个环节，奠定了“肝开窍于目”的理论基础。隋代巢元方《诸病源候论》共载目病 56 候，遍及眼内外与寒热虚实各种证候，直接论及肝的有 27 种目病病候，几占一半之强，并且明确提出了

治疗原则,初步奠定了肝与目之间病因病机的理论基础<sup>[16]</sup>。唐代孙思邈于《备急千金要方》设“目病”专篇,详列通过“补肝”与“泻肝”治疗目疾的方剂与腧穴<sup>[17]</sup>。至此,运用“肝开窍于目”理论治疗目疾的理法方药体系已基本建立。宋代《太平圣惠方》首提“眼有五轮”,进一步细化了“肝开窍于目”的具体部位,同时在论述眼病病机时,明确把肝摆在首位<sup>[18]</sup>。元、明、清三代医家从病机分析与方剂创制等方面进一步丰富了从肝论治眼病的治法。李时珍于《本草纲目》卷四“主治”篇中列“眼目”部分,以证候为纲,对治疗目疾药物进行集大成式的总结,其从肝治眼之药物,一目了然<sup>[19]</sup>。时至今日,“肝开窍于目”理论依旧是中医治疗眼病的重要基础。

## 2.2 “肝开窍于目”理论内涵

目为肝之外窍。《素问·金匱真言论篇第四》云:“东方青色,入通于肝,开窍于目,藏精于肝,其病发惊骇”<sup>[20]</sup>,《灵枢·卫气失常第五十九》载:“肝主筋而开窍在目”<sup>[21]</sup>,此为“肝开窍于目”理论的最早提出。《灵枢·大惑论第八十》载:“筋之精为黑眼”<sup>[21]</sup>,《太平圣惠方》将肝配属眼之“风轮”<sup>[18]</sup>,《仁斋直指方》载:“乌睛圆大属肝”<sup>[22]</sup>,由此建立的“五轮”学说,认为眼中黑睛(即现代医学的角膜),为肝之精气所化,明确了肝与眼的定位关系。“肝开窍于目”理论内涵十分丰富,可以从结构、生理、病理、治法等方面进行认识。

首先,从结构关系上看,肝与眼通过经脉直接相连。《灵枢·经脉第十》云:“肝足厥阴之脉……连目系……其支者,从目系下颊里,环唇内”“胆足少阳之脉,起于目锐眦”<sup>[21]</sup>,指出足厥阴肝经直接上连目系,足少阳胆经自外眼角出。直接的经络相连保证了肝脏滋养目睛的物质供给,正如《审视瑶函》载:“眼乃五脏六腑之精华,上注于目而为明……皆从肝胆发源,内有脉道孔窍,上通于目,而为光明”<sup>[15]</sup>。

其次,肝血、肝气、肝化生的泪液与肝分泌的胆汁,是保证视物正常的重要营养物质。肝主藏血,储藏血液,调节血量。肝血充足,目睛才能有营养供给,故《素问·五脏生成篇第十》云:“肝受血而能视”<sup>[20]</sup>,《审视瑶函》云:“夫目之有血,为养目之源,充和则有发生长养之功,而目不病”<sup>[15]</sup>。肝血不足,则视物不明,如《诸病源候论·目病诸候》云:“目是脏腑之精华,肝之外候,而肝藏血。腑脏虚损,血气不足,故肝虚不能荣于目,致精彩不分明,故目黑”<sup>[16]</sup>。肝主疏泄,调畅气机。气机和畅,方能推动

血液和津液运行直达目窍,濡养目睛。故《灵枢·脉度第十七》载:“肝气通于目,肝和则目能辨五色”<sup>[21]</sup>。此外,肝气不足,肝血也化生无权,气血俱虚,如《诸病源候论·目病诸候》云:“腑脏劳伤,血气俱虚,五脏气不足,不能荣于目,故令目暗”<sup>[16]</sup>。泪液润泽和保护目珠,其生成与排泄也与肝密切相关,《素问·宣明五气篇第二十三》云:“五藏化液……肝为泪”<sup>[20]</sup>。若肝气不足,则无法摄泪液,如《诸病源候论·目病诸候》云:“目为肝之外候,若被风邪伤肝,肝气不足,故令目泪出”<sup>[16]</sup>。流泪过度亦会致肝虚血伤,如《寿世传真·修养宜知要知忌知伤》云:“多泪伤血。血藏于肝,哭泣多则肝损目枯,故伤血”<sup>[23]</sup>。胆汁在这些物质中最易被忽视,《灵枢·天年第五十四》明言:“五十岁,肝气始衰,肝叶始薄,胆汁始灭,目始不明”<sup>[21]</sup>,《审视瑶函》亦云:“神膏者,目内包涵之膏液……此膏由胆中渗润精汁,升发于上,积而成者,方能涵养瞳神,此膏一衰,则瞳神有损”<sup>[15]</sup>。胆汁由肝分泌,助消化,分泌不足则水谷精微化生不足,易致目睛失养,视物不明。

上述肝与目生理病理联系表明,肝血充足,气机调畅,视物方能无恙,反之则目疾丛生。肝血不足,易致虚证;气机失和,易致实证。故从肝治疗眼疾,虚实分辨是关键,正如《诸病源候论·五脏六腑病诸候》指出:“肝气盛,为血有余,则病目赤,两胁下痛引小腹,善怒。气逆则头眩,耳聋不聪,颊肿,是肝气之实也,则宜泻之。肝气不足,则病目不明,两胁拘急,筋挛,不得太息,爪甲枯,面青,善悲恐,如人将捕之,是肝气之虚也,则宜补之”<sup>[16]</sup>。基于巢氏奠定的“泻肝”与“补肝”理论,孙思邈以50岁为眼疾施用泻肝与补肝的分界线,认为50岁以前可泻肝,50岁以后则宜补肝。于用药方面,创新性采用动物肝脏,如羊肝、兔肝、牛胆等补肝明目之品治疗肝虚性眼疾,不仅可视为以维生素A治疗夜盲症之滥觞,更为今天视物质循环的视路研究提供了诸多启示。孙氏还指出“读书博弈等过度患目者,名曰肝劳”<sup>[17]</sup>,是用眼过度导致视力减退与视疲劳的最早记载,完善了肝虚伤目的病机理论。明代王肯堂《证治准绳》把因风、因毒致目疾两证的病机,主要责之于肝,不仅完善了目疾中肝实证的病机认识,并与现代临床炎性肝病易致眼病的认识一致<sup>[24]</sup>。情志情绪是影响肝气条畅,导致目疾的重要因素。巢元方最早提出“大怒气逆伤肝,肝伤,少血目暗”<sup>[16]</sup>。明代傅仁宇又于《审视瑶函》指出“悲怨多伤肝气衰”<sup>[15]</sup>,指出除发怒

外,忧愁悲伤也是伤肝损目的病理因素,并以疏肝解郁法治疗内障眼病,完善了情志病机在“肝开窍于目”理论中的认识与治法。

### 2.3 “肝开窍于目”理论指导下的现代中医药实践与认知

随着中西医结合眼科学的蓬勃发展,“肝开窍于目”理论在眼科疾病治疗中的应用也从传统单一的“辨证”治疗向“辨证”与“辨病”相结合发展,从肝治疗眼部疾患在临床上应用广泛。例如从足厥阴肝经论治视神经、视网膜、虹膜、睫状体的病变以及视神经萎缩与屈光不正等<sup>[25]</sup>;基于“肝主泪液”理论,从肝肾不足,郁火上攻,血气瘀阻病机出发,以枸杞子、菊花、鬼针草组方润目灵治疗水样液缺乏性干眼症,可促进泪液分泌,延长泪膜破裂时间,缓解干眼症状<sup>[26-27]</sup>;基于肝肾不足,气阴两虚,眼络瘀阻的基本病机,以芪明颗粒(地黄、枸杞子、决明子、黄芪、葛根、茺蔚子、蒲黄、水蛭),改善糖尿病视网膜病变患者眼底血管瘀血和出血渗出<sup>[28]</sup>;基于肝郁脾虚的病机认识,以经典名方逍遥散加减治疗眶上神经痛、眼珠胀痛、干眼、开角型青光眼、球后视神经炎<sup>[29]</sup>;根据火热为标,肝胆为枢,五脏为本病机理论,以龙胆泻肝汤加减治疗葡萄膜炎等<sup>[30]</sup>。

同时,随着数据挖掘技术的飞速发展,基于中医眼科用药的规律性总结也从多方面支持了“肝开窍于目”的传统理论。挖掘唐由之与廖品正两位国医大师的用药经验发现,唐由之治疗原发性开角型青光眼用药归经分布排在前三位的是:肝经、肾经与脾经<sup>[31]</sup>;廖品正治疗视神经萎缩使用的中药频度中,肝经用药同样名列首位<sup>[32]</sup>。基于关联规则和因子分析研究年龄相关性黄斑变性、视网膜色素变性的组方用药规律后发现,肝经用药依旧是使用频率最高的药物<sup>[33-34]</sup>。运用频数分析方法分析收录于国家医保、《中国药典》《国家基本药物目录》的 43 种眼科中成药所用中药的使用频率发现,归经频次前五依次为肝经、心经、肺经、肾经、脾经,其中肝经频次明显多于其他经。使用频次最高的前五味药物是:菊花、黄连、决明子、当归、枸杞子,均入肝经<sup>[35]</sup>。

归肝经药物治疗眼疾的科学内涵也不断得到现代药理学与分子生物学的证实。菊花、枸杞子等 11 种归肝经并能明目的中药水提液对 Fenton 反应所致的晶状体氧化损伤均有不同程度的保护作用<sup>[36]</sup>。在归肝经的明目中药中,枸杞子与菊花的明目作用已有较多研究<sup>[37-38]</sup>。枸杞多糖可直接保护视网膜神

经细胞,亦可通过抗氧化、调节血管功能和调节免疫反应等间接地发挥视神经保护作用<sup>[39]</sup>。枸杞多糖还可改善非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝功能和预防细胞脂肪变性<sup>[40]</sup>。菊花所含黄酮类如槲皮素、芹菜素、木犀草素,通过抗氧化、抗炎、抗凋亡等作用,保护视网膜色素上皮细胞<sup>[41-42]</sup>。木犀草素及其糖苷显著抑制四氯化碳肝损伤小鼠的血浆天冬氨酸转氨酶和谷丙转氨酶的活性和降低其肝脏脂质过氧化物的含量,发挥保肝作用<sup>[43]</sup>。

现代中医药临床实践与科学研究有力地支撑了“肝开窍于目”传统理论,也证明了“肝开窍于目”的生物学联系是紧密的,是客观存在的。

### 3 “肝-眼生物轴”的现代医学生物学认知

#### 3.1 从“肝病及眼”的临床医学认知立论“肝-眼生物轴”科学假说的提出

3.1.1 肝脏物质代谢功能影响眼部功能 肝脏是人体新陈代谢的中心站,进行三大营养物质(糖、蛋白质及脂肪)以及维生素、激素等物质的代谢。肝脏代谢机能的失调、紊乱甚至丧失都会导致眼部的系列病变(图 2)。

肝是人体合成存储糖原的主要场所,对血糖调节起重要作用。肝功能异常会导致胰岛素抵抗等血糖代谢障碍,诱发或加剧糖尿病的发展,进而导致糖尿病视网膜病变等眼底病变。肝脏利用消化道吸收的氨基酸进行脱氨、转氨,合成蛋白质进入循环血液供全身器官组织利用,并将氨基酸代谢产生的氨合成尿素。肝病时血浆蛋白减少,血氨升高。高血氨症可导致三羧酸循环障碍,导致糖酵解与线粒体中呼吸链递氢过程障碍,造成脑细胞供能障碍,还对视神经元产生直接毒性作用,导致肝性皮质盲<sup>[44]</sup>。

肝脏参与调控全身的脂质循环与代谢,脂质代谢紊乱被认为是年龄相关性黄斑变性(AMD)的病理机制之一,并且过氧化脂质为早期年龄相关性黄斑变性中玻璃膜疣的主要成分<sup>[45-46]</sup>。老年人血脂增高造成血液黏度增加,脂质过氧化的速率和强度均增高,生成大量氧自由基,加重线粒体损伤。氧自由基还使膜脂氧化形成大量的过氧化脂质及大量的丙二醛,促进视网膜色素上皮细胞的衰老<sup>[47-48]</sup>。

肝脏对维生素 A 的转运、储存是其影响眼视觉功能的重要途径(图 2)。感光细胞的感光功能依赖视色素完成。视色素由一分子 11-顺视黄醛和一分子视蛋白组成,11-顺视黄醛发挥生色团的作用。感光细胞吸收光后,11-顺视黄醛转化为全反式视黄

醛,引发G蛋白偶联受体信号级联反应,最终转化为视神经的神经冲动,由大脑视神经皮层进行加工形成视觉<sup>[49]</sup>。维生素A是11-顺视黄醛的合成起始原料,但包括人类在内的哺乳动物均无法自我合成维生素A,必须从饮食中获取,因此肝脏对眼中维生素A的调控作用就显得极为重要。肝脏功能受损,直接导致维生素A缺乏,抑制视觉循环过程<sup>[50-51]</sup>。因此肝病患者也多见夜盲症等视觉障碍疾病的发生。维生素A在眼表还可转化为视黄酸,通过RAR与RXR两大类受体调控眼结膜上皮细胞的正常分化,并通过降低促凋亡因子Bax和Bcl-2的异常表达而抑制上皮细胞凋亡。维生素A缺乏,还会导致分泌黏液的眼角膜、结膜上皮细胞角化与黏液分泌障碍等病理性变化。因此,自身免疫性肝病患者常会伴有干眼症,补充维生素A对干眼症有显著的改善作用,干预干眼症的进展<sup>[52]</sup>。肝脏还是B族维生素如叶酸合成的重要脏器之一,有研究表明小鼠饮食缺乏叶酸会导致后代幼鼠眼睛畸形<sup>[53]</sup>。

肝脏合成的一些生长因子与代谢形成的功能分子对维持眼功能也有重要意义。肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)由肝脏Kupffer细胞分泌,其受体在角膜、晶状体及视网膜组织中均有表达,维持角膜上皮细胞、晶状体上皮细胞和色素细胞的结构与功能的完整。HGF尚能促进视网膜神经节细胞的存活和损伤后轴突的再生<sup>[54]</sup>。除HGF,视网膜细胞普遍表达促红细胞生成素(EPO)受体,EPO部分由肝脏生成,通过激活小胶质细胞中的Src/Akt/Cofilin信号通路,保护血-视网膜屏障的完整性<sup>[55]</sup>。肝脏特异性调节因子Hepcidin可以用于维持视网膜的血铁水平,防止视网膜过高的血铁水平造成的视网膜损伤<sup>[56]</sup>。这些物质对于视网膜细胞的存活和功能维持均具有重要意义。

此外尚发现,肝硬化病人更易出现平滑追踪眼动(Smooth pursuit eye movements, SPEM)障碍,显性肝性脑病患者SPEM的中断更为明显<sup>[57]</sup>。肝衰竭患者的视网膜Muller胶质细胞会发生肿胀,以及神经元变性<sup>[58]</sup>。患有慢性肝病的儿童会出现进行性神经系统综合征,在眼部的表现为凝视麻痹<sup>[59]</sup>。这些发现提示,肝部疾病会对眼球发育产生重要影响。

3.1.2 肝脏胆汁分泌功能影响眼部功能 肝细胞生成胆汁酸和分泌胆汁,促进脂肪与脂溶性维生素在小肠内的消化和吸收,并排泄有害物质。

若肝功能低下,或者由于晚期肝硬化、爆发性肝炎、肝功能衰竭等疾病导致肝内残存有功能的肝细胞量很少,无法摄取血液中的非结合胆红素,导致血清内胆红素累积,引发胆红素代谢障碍。眼部巩膜含有较多的弹性硬蛋白,与胆红素有较强的亲和力,故黄疸患者常出现巩膜黄染现象,并常先于黏膜、皮肤出现。黄疸病人眼部发黄是现代医学对于肝病导致眼部生理与病理变化的最早认识之一。胆红素具有一定毒性,会对大脑和神经系统造成不可逆的损害,也会致视觉功能异常。儿科线粒体所致肝脏疾病患儿在胆汁淤积状态下可能会出现视网膜发育不良,也会出现视网膜色素病变和慢性进行性眼外肌麻痹等疾病<sup>[60-61]</sup>。

肝脏严重损伤胆汁淤积还会导致锰由胆汁排泄受阻,产生锰中毒,导致多巴胺合成减少,高香草酸增高,并兴奋星形胶质细胞上的转位蛋白,诱发脑水肿及皮质损伤,导致肝性皮质盲的发生<sup>[62]</sup>。肝豆状核变性疾病中枢神经系统病变时,也会表现为瞬眼及眼球震颤,可能与肝脏铜代谢障碍产生的神经毒性有关<sup>[63]</sup>。

3.1.3 肝脏防御和免疫调节功能影响眼部功能 肝脏是人的主要解毒器官,肝脏的防御功能体现在肝脏对于外源毒物的清除上。地高辛等强心苷药物在使用剂量过大的情况下,肝微粒体酶不能将其完全代谢,会引起黄视、绿视等视功能异常。长期服用胺碘酮治疗心律失常,也会因角膜色素沉着而视物发黄。同时,目眩、视物模糊也是中毒反应过程中最常见的症状。

肝脏的免疫调节功能是指其对于病原体的应答过程,以及在肝脏代谢过程中出现的慢性免疫反应的调控等。研究表明,感染导致的肝部脓肿常引起并发性眼内炎症,如玻璃体炎症<sup>[64]</sup>。肝硬化患者的toll样受体4(TLR-4)识别革兰阴性细菌,过度激活中性粒细胞,释放多种炎症因子,刺激星形胶质细胞和小胶质细胞过度释放炎症细胞因子,增强脑血管内皮细胞通透性,损伤血脑屏障,促进血氨弥散进入星形胶质细胞,加重星形胶质细胞的肿胀,诱发肝性皮质盲<sup>[65-66]</sup>。肝脏因代谢异常发生的慢性炎症反应使得炎症因子如补体因子、干扰素、肿瘤坏死因子从外周向眼部堆积,损伤视网膜细胞,影响视功能。如基于年龄相关性黄斑变性患者血液分析发现,血液与视网膜病理区域的人补体因子H相关蛋白4(CFHR-4)基因水平均显著升高,该基因可激活补



体系系统加剧疾病进程。而 CFHR-4 基因仅在肝脏表达,提示肝脏在调节视网膜免疫稳态中发挥重要作用。由肝脏代谢形成的功能分子如环氧化二十碳三烯酸等,可抑制大脑与眼部的中枢炎症反应,维持眼视功能的正常(图 2)<sup>[67-68]</sup>。此外,首先发现于肝脏组织的核受体超家族肝 X 受体(Liver X receptors, LXR)在人视网膜色素上皮细胞(RPE)中也有较高表达,并通过抑制炎症因子表达、巨噬细胞活化、抑制趋化因子介导的中性粒细胞迁移及通过脂类代谢的转录重新编程调节发挥抗炎效用,参与到 AMD、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、角膜炎等眼部疾病的病理过程<sup>[69-71]</sup>。

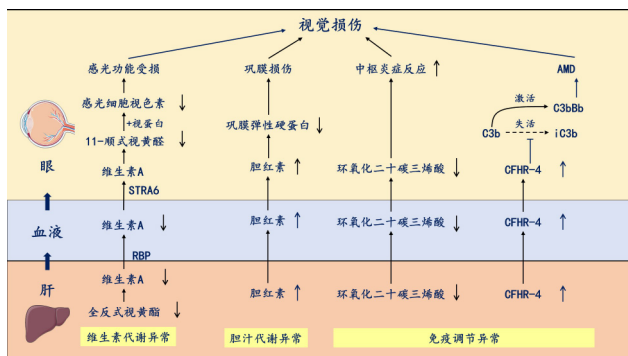


图 2 “肝病及眼”的现代医学生物学认知



图 3 “肝-眼生物轴”现代医学生物学认知

3.3 从视网膜相关疾病靶点通路富集结果与各脏器之间关联分析立论“肝-眼生物轴”科学假说的提出

网络药理学分析与实验验证发现,具有滋补肝肾功效的枸杞子能够通过调控内皮生长因子 A (Vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF)、基质金属蛋白酶-9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 等关键靶点,参与氧化应

3.2 从“眼病及肝”的临床医学认知立论“肝-眼生物轴”科学假说的提出

眼病疾病导致肝病的报道相对较少,主要有以下发现。

眼部肿瘤尤其是葡萄膜的黑色素瘤会产生肝转移,是严重影响该类肿瘤患者生存最为重要的不良事件。目前认为,葡萄膜黑色素瘤主要经过血管,从眼部转移到肝部, Ras 信号通路是葡萄膜黑色素瘤肝转移的主要信号通路。但是对于该转移的特定诱因尚无定论<sup>[72-77]</sup>。

眼部细胞分泌相关因子能作用于肝脏。视网膜色素上皮细胞分泌的色素上皮细胞衍生因子 (PDEF), PDEF 可以抑制新生血管的形成,与血管内皮生长因子 (VEGF) 共同维持血管新生的平衡。PDEF 可以作用于肝脏,对于肝细胞调节胰岛素抵抗过程等功能具有一定意义<sup>[78-79]</sup>。

与“肝病及眼”的诸多研究相比,“眼病及肝”的现代医学生物学证据相对较少,值得进一步深入研究(图 3)。

激、炎症反应等生物学过程改善年龄相关性黄斑变性<sup>[80]</sup>。此外,枸杞多糖 LFP-1 还具有神经营养及神经保护活性,可以用于改善视网膜神经变性<sup>[81-82]</sup>。以上结果提示补肝中药与眼部疾病之间可能存在共同的通路和靶点。

此外,通过 GeneCards 数据库收集了 Coats 病、黄斑视网膜前膜、黄斑囊样水肿、近视性黄斑变性、孔源性视网膜脱离、渗出性视网膜脱离、视网膜动脉阻塞、视网膜裂孔、视网膜母细胞瘤、视网膜色素变性、糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变、中心性

浆液性脉络膜视网膜病变 13 种视网膜疾病的靶点,合并并删除重复值,取可能性大于等于 30% 的靶点,共 494 个。将获得的靶点输入 Metascape 平台,将生物种类设定为人类,选择富集分析,设置  $P < 0.001$ ,进行 KEGG 通路分析,发现视网膜相关疾病与各脏器功能及病变之间存在共同的作用通路,相关程度由高到低依次为肝脏 > 肠道 > 心脏 > 肾脏。其中与肝脏疾病(非酒精性脂肪肝、乙型肝炎、丙型肝炎)共性通路 3 条,38 个靶点,主要涉及细胞的凋亡、增殖与分化。

#### 4 总结与展望

(1)“肝-眼生物轴”的提出具有深厚的传统中医理论基础与现代医学生物学证据。基于“肝开窍于目”的中医理论与临床实践,以及现代医学生物学研究进展表明,肝脏通过血液循环系统发挥其代谢功能,为眼部提供糖类、脂质、蛋白质、视觉通路物质、生长因子等能量与营养支持,保障眼部生理功能的正常发挥。病理状态下,肝脏代谢紊乱导致晚期糖化终末产物(AGEs)、过氧化脂质等有害物质增多,视觉通路物质与生长因子等维持眼部稳态物质合成与传输障碍;免疫反应异常激活,致使炎症因子表达循环入眼,干扰眼部器官功能稳态,损伤视细胞,促使眼部细胞释放炎性因子等有害物质循环入肝,加剧肝脏生理生化代谢环境紊乱等,从而形成病理回路。丰富的现代医学生物学研究及临床进展均有力地支持“肝病及眼”“眼病及肝”的紧密联系,阐释了“肝开窍于目”中医传统理论的科学内涵。

(2)“肝-眼生物轴”的提出是中西医结合的理论创新和现代医学生物学及临床发展的需要。随着人们对人体生命科学认知的不断深入,传统中医理论思想逐渐被现代医学与生命科学所认可和接受。中西医学趋同理论也获得越来越多现代科学证据的支撑。例如,甲状腺患者常见眼球前突、复视、斜视,并易发暴露性角膜炎和压迫性视神经病变眼病,占眼眶疾病的 20%,但其发病机制尚不明确。现代医学多认为是人体在抗原刺激、环境、遗传等因素共同影响下激活自身免疫性 T 和 B 淋巴细胞,继而引起眼眶炎症反应导致眼肌纤维化、局部脂肪细胞增生,治疗也多采用糖皮质激素等免疫抑制疗法,但效果并不理想。中医认为,甲状腺疾病与肝之疏泄失常密切相关,因此多从肝气郁结,郁久化火,炼液成痰,上犯目窍的角度认识病机,采用疏肝理气,化痰逐瘀法进行治疗。通过中西医结合疗法,可有效减少糖皮

质激素及免疫抑制剂的用量,改善患者眼部反应及全身免疫状态,提高甲状腺相关眼病的治愈率并减少其复发率<sup>[83]</sup>。因此,在“肝开窍于目”传统中医理论指导下,系统阐释“肝-眼生物轴”及其与多脏腑相互关联相互调节的科学内涵,具有重要的科学意义和临床价值。

(3)“肝-眼生物轴”的理论内涵及临床医学和系统生物学证据有待进一步丰富完善和拓展。“肝-眼生物轴”之间的脏器关联关系,现代医学主要从血液循环进行认知。中医学认为,肝与眼有直接的经络相通。现代医学解剖亦发现,视网膜神经节细胞的轴突从视网膜各方向延伸到视乳头汇集成视神经。这些认识与研究进展提示,神经传导应为肝与眼之间重要的联系通路。神经-内分泌网络之于机体稳态维持的重要性已为现代医学所认知,因此肝与眼之间是否存在直接或间接的神经环路,信息交换的具体物质是什么等,需要进一步深入探讨与不断完善。

眼睛视物功能维持正常需要“肝血”濡养的认识与现代医学认为的肝脏代谢与循环功能保障眼部稳态的认识基本一致,但是肝气的科学内涵仍需要继续挖掘。尤其是“肝开窍于目”理论体系中,肝气逆乱,疏泄失常,进而导致眼部疾患,是中医从肝论治目疾的重要病机理论。前期研究发现,长期慢性压力应激可造成肝气郁结证候动物模型,导致小鼠视网膜细胞的凋亡,提示肝气与神经-内分泌-免疫网络密切相关,可能是肝气现代科学内涵阐释的重要切入点,以深化“肝-眼生物轴”中靶器官、调控物质与影响因素的认识。

尚有报道,干眼症与青光眼患者病程发展与肠道厚壁菌、拟杆菌、多形拟杆菌、链球菌丰度高度相关<sup>[84-85]</sup>。小鼠饲喂高糖饮食可导致眼部色素上皮细胞色素沉着和萎缩,脂褐素积聚和光感受器变性等类似人 AMD 的病理表现,而低糖饮食可改善上述病理表现,且与肠道梭状芽胞杆菌与拟杆菌的丰度变化导致的补体激活密切相关<sup>[86]</sup>。肠道厚壁菌还可调控 2 型糖尿病模型小鼠胆汁酸代谢,影响视网膜神经变性和炎症发生<sup>[87]</sup>。此外,1 型糖尿病模型小鼠肠道屏障通透性增加导致血液循环中肽聚糖、脂多糖等致炎物质水平上调,加剧视网膜炎症损伤<sup>[88]</sup>。据此提出的“肠-眼轴”的医学生物学认知及理论创新,为眼部疾病的基础研究及临床诊疗提供了新的理论支撑,也启示我们进一步思考和探究“肝

-眼轴”与“肠-眼轴”间的相互联系及其生物学实质,不断拓宽基础研究与中西医临床观察评价的视野,更好地服务于人类健康的需要。

综上所述,植根于天人合一整体观的传统医学,依据相生相克的认识论建立起人体五脏六腑间相互联系协调平衡的系统理论体系,正逐步被现代科学所阐明,不断启迪着生命科学和医学生物学从局部走向整体,不断拓展着人们对脏腑关系、表里关系科学实质和生命奥妙认知的视野。“肝-眼生物轴”的提出,既得益于“肝开窍于目”中医脏腑理论的启示,具有深厚的传统中医理论基础,又是越来越多的证据表明人体脏器与眼部疾病之间存在共同的通路、靶点和复杂而紧密的生物学关系的客观判断。因此,有理由相信,“肝-眼轴”的提出和不断丰富完善,必将为提升眼科学基础研究及临床诊疗水平做出应有的贡献。

#### 参考文献:

- [1] BEAUMONT W. Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion[J]. *Nutr Rev*, 2009, 35(6): 144-145.
- [2] YOO BB, MAZMANIAN SK. The enteric network: Interactions between the immune and nervous systems of the gut[J]. *Immunity*, 2017, 46(6): 910-926.
- [3] CRYAN JF, O'RIORDAN KJ, COWAN CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [4] TAN HE, SISTI AC, JIN H, et al. The gut-brain axis mediates sugar preference[J]. *Nature*, 2020, 580(7804): 511-516.
- [5] MULLER PA, SCHNEEBERGER M, MATHEIS F, et al. Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit[J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 441-446.
- [6] SZABO G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 30-36.
- [7] ALBILLOS A, DE GOTTARDI A, RESCIGNO M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 558-577.
- [8] RINNINELLA E, MELE MC, MERENDINO N, et al. The role of diet, micronutrients and the gut microbiota in age-related macular degeneration: New perspectives from the Gut-Retina axis[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): E1677.
- [9] FLOYD JL, GRANT MB. The gut-eye axis: Lessons learned from murine models[J]. *Ophthalmol Ther*, 2020, 9(3): 499-513.
- [10] MJOSBERG J, RAO AN. Lung inflammation originating in the gut[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 36-37.
- [11] BUDDEN KF, GELLATLY SL, WOOD DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(1): 55-63.
- [12] 王键, 郜彦, 邓勇, 等. “肺与大肠相表里”理论历史源流和发展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(9): 932-935.
- [13] 田甜, 马师雷, 高思华. 从“全息界面”角度诠释“肺与大肠相表里”[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(8): 2006-2008.
- [14] 郭宗耀, 刘芸, 高玉萍, 等. “心与小肠相表里”理论的源流与发展[J]. *中医杂志*, 2017, 58(2): 96-99.
- [15] 傅仁宇. 审视瑶函[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 41, 27, 23, 15.
- [16] 丁光迪. 诸病源候论校注(下)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 777, 459, 88.
- [17] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 北京: 华夏出版社, 2008: 120.
- [18] 王怀隐. 太平圣惠方: 下[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 611.
- [19] 李时珍. 本草纲目: 上[M]. 北京: 华夏出版社, 1998: 196.
- [20] 孟景春, 王新华. 黄帝内经素问译释[M]. 4 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 28, 84, 187.
- [21] 孟景春, 王新华. 黄帝内经灵枢译释[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 351, 513, 96, 157, 335.
- [22] 仁斋直指方[M]. 孙玉信, 朱平生, 校. 上海: 第二军医大学出版社, 2006: 465.
- [23] 徐文弼. 寿世传真[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 70.
- [24] 王肯堂. 证治准绳: 眼科[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 18.
- [25] 袁晨, 谢学军. 《中医眼科六经法要》的创新与临床应用[J]. *光明中医*, 2020, 35(2): 185-187.
- [26] 李凯, 王育良, 黄晶晶, 等. 中药润目灵治疗水样液缺乏性干眼症的临床研究[J]. *中国中医眼科杂志*, 2009, 19(6): 333-335.
- [27] 李凯, 王育良, 高卫萍, 等. 中药润目灵治疗水样液缺乏性干眼症的临床疗效[J]. *国际眼科杂志*, 2009, 9(11): 2116-2117.
- [28] 霍剑, 段俊国, 朱柯宇, 等. 芪明颗粒对非增生期糖尿病视网膜病变患者视网膜微循环状态影响的临床研究[J]. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2020, 10(6): 333-338.
- [29] 彭俊, 周亚莎, 陈柯竹, 等. 彭清华教授运用逍遥散治疗眼科疾病举隅[J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(1): 45-47.
- [30] 毕宏生, 杨振宁, 张庆祥, 等. 葡萄膜炎中医辨证理论及治法探讨[J]. *山东中医药大学学报*, 2015, 39(1): 34-36.
- [31] 冯俊, 邵霖霖, 于静, 等. 唐由之治疗原发性开角型青光眼用药规律研究[J]. *北京中医药*, 2020, 39(5): 475-479.
- [32] 赵新, 张林旭, 路雪婧. 基于数据挖掘初探国医大师廖品正辨治视神经萎缩用药规律[J]. *中草药*, 2020, 51(14): 3747-3752.
- [33] 秦程遥. 基于中医传承辅助平台的治疗年龄相关性黄斑变性的组方规律分析[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [34] 李翔, 蒋鹏飞, 艾慧, 等. 基于聚类分析和因子分析探讨中医治疗视网膜色素变性的用药规律[J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(7): 792-796.
- [35] 陈柯竹, 周亚莎, 刘家琪, 等. 基于频数分析的眼科中成药用药规律探讨[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(11): 133-135.
- [36] 黄秀榕, 祁明信, 王勇, 等. 十一种归肝经明目中药对 Fenton 反应所致晶状体氧化损伤防护作用的研究[J]. *中医药学刊*, 2003, 21(10): 1650-1652, 1659.
- [37] MANTHEY AL, CHIU K, SO KF. Effects of *Lycium barbarum* on the visual system[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 135: 1



- 27.
- [38] XING XW, LIU FY, XIAO J, et al. Neuro-protective mechanisms of *Lycium barbarum* [J]. Neuromolecular Med, 2016, 18(3): 253-263.
- [39] 林幼红,刘晋锋,苏国辉,等.枸杞多糖的神经保护作用——“以眼为鉴”[J].中国中医眼科杂志,2019,29(5): 403-406.
- [40] XIAO J, XING F, HUO J, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides therapeutically improve hepatic functions in non-alcoholic steatohepatitis rats and cellular steatosis model[J]. Sci Rep, 2014, 4: 5587.
- [41] ZHANG YZ, YANG Y, YU HT, et al. Apigenin protects mouse Retina against oxidative damage by regulating the Nrf2 pathway and autophagy[J]. Oxidat Med Cell Longev, 2020, 2020: 9420704.
- [42] SHAO Y, YU HT, YANG Y, et al. A solid dispersion of quercetin shows enhanced Nrf2 activation and protective effects against oxidative injury in a mouse model of dry age-related macular degeneration[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 1479571.
- [43] SUGAWARA T, IGARASHI K. Identification of major flavonoids in petals of edible *Chrysanthemum* flowers and their suppressive effect on carbon tetrachloride-induced liver injury in mice[J]. Food Sci Technol Res, 2009, 15(5): 499-506.
- [44] AMMAR T, AUZINGER G, MICHAELIDES M. Cortical blindness and hepatic encephalopathy [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2003, 81(4): 402-404.
- [45] VAN LEEUWEN EM, EMRI E, MERLE BMJ, et al. A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 67: 56-86.
- [46] KIM BJ, MASTELLOS DC, LI Y, et al. Targeting complement components C3 and C5 for the retina: Key concepts and lingering questions [J]. Prog Retin Eye Res, 2020, 2020: 100936.
- [47] NEHA K, HAIDER MR, PATHAK A, et al. Medicinal prospects of antioxidants: A review[J]. Eur J Med Chem, 2019, 178: 687-704.
- [48] ZARROUK A, VEJUX A, MACKRILL J, et al. Involvement of oxysterols in age-related diseases and ageing processes[J]. Ageing Res Rev, 2014, 18: 148-162.
- [49] HARRISON EH. Mechanisms of transport and delivery of vitamin A and carotenoids to the retinal pigment epithelium[J]. Mol Nutr Food Res, 2019, 63(15): e1801046.
- [50] BRIDGES CD, ALVAREZ RA. The visual cycle operates via an isomerase acting on all-trans retinol in the pigment epithelium[J]. Science, 1987, 236(4809): 1678-1680.
- [51] FERANCHAK AP, GRALLA J, KING R, et al. Comparison of indices of vitamin A status in children with chronic liver disease[J]. Hepatology, 2005, 42(4): 782-792.
- [52] 郭传恒,莫亚.调补肝肾法联合维生素A、D治疗干眼病的可行性分析[J].中医眼耳鼻喉杂志,2020,10(3): 165-168.
- [53] MAESTRO-DE-LAS-CASAS C, PEREZ-MIGUELSANZ J, LOPEZ-GORDILLO Y, et al. Maternal folic acid-deficient diet causes congenital malformations in the mouse eye[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2013, 97(9): 587-596.
- [54] GRIERSON I, HEATHCOTE L, HISCOTT P, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor in the eye[J]. Prog Retin Eye Res, 2000, 19(6): 779-802.
- [55] XIE H, ZHANG C, LIU D, et al. Erythropoietin protects the inner blood-retinal barrier by inhibiting microglia phagocytosis via Src/Akt/cofilin signalling in experimental diabetic retinopathy[J]. Diabetologia, 2021, 64(1): 211-225.
- [56] BAUMANN BH, SHU W, SONG Y, et al. Liver-specific, but not Retina-specific, hepcidin knockout causes retinal iron accumulation and degeneration[J]. Am J Pathol, 2019, 189(9): 1814-1830.
- [57] MONTAGNESE S, GORDON HM, JACKSON C, et al. Disruption of smooth pursuit eye movements in cirrhosis: Relationship to hepatic encephalopathy and its treatment[J]. Hepatology, 2005, 42(4): 772-781.
- [58] REICHENBACH A, FUCHS U, KASPER M, et al. Hepatic retinopathy: Morphological features of retinal glial (Müller) cells accompanying hepatic failure [J]. Acta Neuropathol, 1995, 90(3): 273-281.
- [59] ROSENBLUM JL, KEATING JP, PRENSKY AL, et al. A progressive neurologic syndrome in children with chronic liver disease[J]. N Engl J Med, 1981, 304(9): 503-508.
- [60] 胡媛,史源.新生儿胆红素脑损伤的研究进展[J].发育医学电子杂志,2020,8(4): 365-369
- [61] VITIELLO L, DE BERNARDO M, GUERCIO NUZIO S, et al. Pediatric liver diseases and ocular changes: What hepatologists and ophthalmologists should know and share with each other[J]. Dig Liver Dis, 2020, 52(1): 1-8.
- [62] RIVERA-MANCIÁ S, RÍOS C, MONTES S. Manganese accumulation in the CNS and associated pathologies[J]. Biometals, 2011, 24(5): 811-825.
- [63] STÄTTERMAYER AF, TRAUSSNIGG S, DIENES HP, et al. Hepatic steatosis in Wilson disease: Role of copper and PNPLA3 mutations[J]. J Hepatol, 2015, 63(1): 156-163.
- [64] SUN XM, LYU Y, HUANG L, et al. Pro-inflammatory cytokines serve as communicating molecules between the liver and brain for hepatic encephalopathy pathogenesis and *Lycium barbarum* polysaccharides protection [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 248: 112357.
- [65] BUTTERWORTH RF. Neuroinflammation in acute liver failure: Mechanisms and novel therapeutic targets[J]. Neurochem Int, 2011, 59(6): 830-836.
- [66] JAYAKUMAR AR, TONG XY, OSPÉL J, et al. Role of cerebral endothelial cells in the astrocyte swelling and brain edema associated with acute hepatic encephalopathy [J]. Neuroscience, 2012, 218: 305-316.
- [67] FEHER J, PINTER E, KOVÁCS I, et al. Irritable eye syndrome; Neuroimmune mechanisms and benefits of selected nu-

- trients[J]. *Ocul Surf*, 2014, 12(2): 134-145.
- [68] CIPRIANI V, LORES MOTTA L, HE F, et al. Increased circulating levels of factor H-related protein 4 are strongly associated with age-related macular degeneration[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 778.
- [69] WANG B, TONTONNOZ P. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(8): 452-463.
- [70] GLASS CK, SAIJO K. Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(5): 365-376.
- [71] HAZRA S, RASHEED A, BHATWADEKAR A, et al. Liver X receptor modulates diabetic retinopathy outcome in a mouse model of streptozotocin-induced diabetes[J]. *Diabetes*, 2012, 61(12): 3270-3279.
- [72] LEYVRAZ S, SPATARO V, BAUER J, et al. Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(7): 2589-2595.
- [73] DONG L, YOU S, ZHANG Q, et al. Arylsulfonamide 64B inhibits hypoxia/HIF-induced expression of c-met and CXCR4 and reduces primary tumor growth and metastasis of uveal melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2206-2218.
- [74] DERRIEN AC, RODRIGUES M, EECKHOUTTE A, et al. Germline MBD4 mutations and predisposition to uveal melanoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(1): 80-87.
- [75] TAN SS, YANG H, XUE SH, et al. Chemokine receptor 4 targeted protein MRI contrast agent for early detection of liver metastases[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(6): eaav7504.
- [76] PEH HY, TAN WS, LIAO W, et al. Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 162: 152-169.
- [77] LASKOWSKI J, RENNER B, PICKERING MC, et al. Complement factor H-deficient mice develop spontaneous hepatic tumors[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(8): 4039-4054.
- [78] MEJIAS M, COCH L, BERZIGOTTI A, et al. Antiangiogenic and antifibrogenic activity of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in bile duct-ligated portal hypertensive rats[J]. *Gut*, 2015, 64(4): 657-666.
- [79] MATSUMOTO K, ISHIKAWA H, NISHIMURA D, et al. Antiangiogenic property of pigment epithelium-derived factor in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2004, 40(1): 252-259.
- [80] 郑慧丽, 曹程, 王颖异, 等. 基于“成分-靶点-通路”的枸杞子调控年龄相关性黄斑变性作用机制研究[J]. *中草药*, 2021, 52(4): 1039-1048.
- [81] ZHANG F, ZHANG X, GUO S, et al. An acidic heteropolysaccharide from *Lycii fructus*: Purification, characterization, neurotrophic and neuroprotective activities *in vitro*[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 249: 116894.
- [82] ZHANG F, ZHANG X, GU YT, et al. Hepatoprotection of lycii fructus polysaccharide against oxidative stress in hepatocytes and larval zebrafish[J]. *Oxidat Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1-14.
- [83] 孙斌, 程娟, 闫春芳. 甲状腺相关性眼病的中西医结合诊疗思路[J]. *中国中医眼科杂志*, 2020, 30(11): 761-766.
- [84] MOON J, CHOI SH, YOON CH, et al. Gut dysbiosis is prevailing in Sjögren's syndrome and is related to dry eye severity[J]. *PLoS ONE*, 2020, 15(2): e0229029.
- [85] GONG HJ, ZHANG SM, LI QG, et al. Gut microbiota compositional profile and serum metabolic phenotype in patients with primary open-angle *Glaucoma* [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 191: 107921.
- [86] ZYSSET-BURRI DC, KELLER I, BERGER LE, et al. Associations of the intestinal microbiome with the complement system in neovascular age-related macular degeneration[J]. *NPJ Genom Med*, 2020, 5: 34.
- [87] BELI E, YAN YQ, MOLDOVAN L, et al. Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in *db/db* mice[J]. *Diabetes*, 2018, 67(9): 1867-1879.
- [88] DUAN YQ, PRASAD R, FENG DN, et al. Bone marrow-derived cells restore functional integrity of the gut epithelial and vascular barriers in a model of diabetes and ACE2 deficiency[J]. *Circ Res*, 2019, 125(11): 969-988.

(编辑:董宇)