

基于中西医临床病证特点的青光眼动物模型分析

李晓宇, 梁丽娜*, 高云, 许凯, 李亚敏

(中国中医科学院眼科医院, 中国中医药循证医学中心眼科疾病项目组, 北京 100040)

[摘要] 青光眼是全球首位不可逆性致盲性眼病。当前青光眼动物模型主要根据是否存在高眼压,分为高眼压型与非高眼压视神经损伤型。该研究基于青光眼的中西医临床诊断标准及病证特点,对目前常见的青光眼动物模型分类、造模方法、优缺点及中西医病证的吻合度进行归纳与分析。现有青光眼动物模型中激光光凝诱导型、前房注射物质诱导型、巩膜上静脉烙闭诱导型、环角巩膜缘缝合诱导型、转基因型等模型与西医诊断及中医眼部主证吻合度较高,说明现有模型可以较好地展现青光眼西医临床特点。但现有青光眼动物模型普遍对中医病因病机考虑较少,未观察中医四诊信息及证候特点,且尚未对病证结合青光眼动物模型开展研究。因此更加贴合临床实际的中西医病证结合青光眼动物模型的探索与建立有其必要性。该文旨在为青光眼病证结合动物模型探索统一的中西医诊断标准与评价体系,从临床最常见的青光眼肝郁证出发考虑如何体现中医证候特点,以期早日建立更加贴合临床、更具有中西医病症特点的青光眼病证结合动物模型,从而推动青光眼疾病更高质量的研究。

[关键词] 青光眼; 动物模型; 临床病证; 中西医

[中图分类号] R22;R-332;R775;R965.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)24-0213-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222099

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220630.1832.010.html>

[网络出版日期] 2022-07-01 15:12

Analysis of Animal Models of Glaucoma Based on Characteristics of Clinical Symptoms of Traditional Chinese and Western Medicine

LI Xiaoyu, LIANG Lina*, GAO Yun, XU Kai, LI Yamin

(Eye Disease Project Team of China Center for Evidence-Based Medicine of Chinese Medicine, Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China)

[Abstract] Glaucoma is the first irreversible blinding eye disease in the world. The current animal models of glaucoma are mainly divided into ocular hypertension type and non-ocular hypertension optic nerve damage type according to the presence or absence of ocular hypertension. Based on the clinical diagnostic criteria and symptoms of glaucoma in traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine, this study summarized and analyzed the classification, modeling methods, advantages and disadvantages of common animal models of glaucoma, and the degree of agreement between TCM and western medicine. Among the existing animal models of glaucoma, those induced by laser photocoagulation, anterior chamber injection, episcleral vein cauterization, and circumcorneal and scleral limbus suture, and transgenic models have a high degree of agreement with western medicine diagnosis and main eye syndromes in TCM, suggesting that the models available can ideally show the clinical characteristics of glaucoma in western medicine. However, the TCM etiology and pathogenesis

[收稿日期] 2022-04-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973912,82274589);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A02602);首都卫生发展科研专项项目(2020-2-4183);中国中医科学院委托项目(ZZ13-036-1);中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”(2020YJSZX-2)

[第一作者] 李晓宇,博士,从事中西医结合眼科研究,E-mail:1421771791@qq.com

[通信作者] *梁丽娜,博士,研究员,主任医师,从事中西医结合眼科研究,Tel:010-68685524,E-mail:lianglina163@163.com

are rarely considered in the existing animal models of glaucoma, and the information on four examinations and TCM syndrome characteristics have not been observed. Moreover, research on the combination of diseases and syndromes in animal models of glaucoma has not been carried out. Therefore, it is necessary to explore and establish an animal model of glaucoma with the combination of TCM and western medicine that is in line with clinical practice. This study aimed to explore unified diagnostic criteria and evaluation system of TCM and western medicine for animal models of glaucoma with syndrome-disease combination and considered how to reflect the characteristics of TCM syndromes based on glaucoma with liver depression syndrome to establish a glaucoma model with syndrome-disease combination in animals suitable for clinical practice with the characteristics of TCM and western medicine, thereby promoting higher-quality research on glaucoma.

[Keywords] glaucoma; animal model; clinical disease; traditional Chinese and western medicine

青光眼是以特征性视神经损害和视野缺损为主要特征的一组疾病,病理性眼压升高是其主要危险因素,青光眼性视盘凹陷及视野缺损与眼压升高的水平相关^[1]。据世界卫生组织统计,21世纪初全球青光眼患者达7 280万,到2040年全球将增至约1.1亿^[2]。我国青光眼人群的发病率约为0.67%,40岁以上人群发病率约为1.68%,是我国第4位致盲性眼病。而在发达国家及高收入群体中,青光眼患者得到及时诊断与治疗的占比仅有40%~50%,且部分患者视功能仍继续恶化。临床常根据房角形态、病理机制及发病年龄3个因素,将青光眼分为原发性、继发性和儿童(发育)性3类,其中原发性青光眼是主要的青光眼类型,根据眼压升高时前房角是否开放,可分为开角型青光眼和闭角型青光眼^[3]。西医对青光眼的发病机制尚未明确,中医将其归属为“五风内障”的范畴,认为该病发病与情志等多因素相关^[4]。本文基于当下中西医对青光眼的认识,对已有的青光眼动物模型进行总结与分析,并在中西医临床病症特点基础上,拟建立青光眼病证结合模型的统一诊断标准与评价体系,结合心身、环境等病因学的研究,更加体现中医证候特点,以期更加贴合临床实际,有助于更好掌握青光眼的发生发展规律,从而推动青光眼防盲工作的进一步开展。

1 青光眼的病因病机

1.1 病理机制 青光眼的发病因素繁杂,眼压升高是其主要因素,遗传基因、年龄、近视、糖皮质激素反应及糖尿病、心血管疾病等引起视神经供血不足等因素也参与了青光眼的疾病进展^[5]。近年来研究发现,青光眼视神经损伤与眼压、房水循环、血管因素^[6-7]、氧化应激^[8]、病理性谷氨酸水平过高^[9]、免疫反应与细胞因子^[10]等机制相关。原发性闭角型青光眼的发生因素与眼球解剖结构、年龄、神经体液调节失常,以及情绪异常、劳累过度、药物散瞳等

诱发因素有关。原发性开角型青光眼可能和遗传与基因因素相关,其发生机制多认为是房水外流受阻。

1.2 中医病因病机 青光眼属中医学“五风内障”的范畴,多因情志不畅、肝气郁结,或郁而化火,或肝肾阴虚、阴不制阳等所致气血不和、玄府闭塞之病。《外台秘要·眼疾品类不同候》认为其病因为“内肝管缺,眼孔不通”;《证治准绳》言其病因与“痰湿、火郁、忧思、忿怒”有关;《审视瑶函·内障》认为本病有虚有实,云:“阴虚血少之人……忧郁忿恚……每有此患。然无头风痰气火攻者,则无此患。”本病病位在肝、脾、肾,病机为虚实夹杂,初期多以实证为主,气滞、痰火、湿浊内停于目,使神水瘀滞而升高眼压,后期多为肝肾阴虚,精血不足,目系失养,神光难以发越而玄府闭塞^[4]。

2 青光眼的临床特点分析

2.1 西医诊断标准 目前《中国青光眼指南(2020年)》^[11]对其定义为:原发性房角关闭所导致的急性或慢性眼压升高,伴或不伴有青光眼性视盘改变和视野损害。参照《中国青光眼指南(2020年)》《青光眼诊断与治疗规范——2017年英国专家共识》^[12]与《中西医结合眼科学》^[13]的诊断标准,急性闭角型青光眼的临床症状和体征为①视力急剧下降;②眼压突然升高,眼球坚硬如石;③角膜水肿,瞳孔成竖椭圆形散大且带绿色外观;④眼局部混合充血;⑤前房极浅,前房角闭塞;⑥伴有剧烈的眼胀痛、同侧头痛、恶心、呕吐。每一项赋值16.67%,总分值100%。慢性闭角型青光眼的临床症状和体征为①周边前房浅,中央前房深度接近正常,虹膜膨隆现象不明显;②房角中等狭窄,发作时房角大部分或全部关闭,伴有粘连;③眼压中等程度升高,常在40 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)左右;④青光眼性视盘凹陷萎缩;⑤视物模糊,伴有不同程度的青光

眼性视野缺损。每一项赋值20%，总分值100%。原发性开角型青光眼诊断标准为①眼压升高(Goldmann眼压计)≥24 mmHg，或24 h眼压波动>8 mmHg；②典型的视野损害，有可重复性旁中心暗点和鼻侧阶梯；③视盘损害，杯盘比(C/D)>0.6，或双眼C/D差值>0.2；④房角检查为宽角，且永久开放，不随眼压高低而变化。每一项赋值25%，总分值100%。

2.2 中医诊断标准 参照《中医临床诊疗指南·眼科疾病》^[14]及《中医眼科学》^[4]，青光眼可分为6种证型，即风火攻目证、痰火郁结证、肝郁化火证、肝郁气滞证、痰湿上泛证及肝肾阴虚证。诊断依据见

表1。为评价青光眼动物模型与中医临床诊疗标准的吻合情况，对表1的每项指标进行赋值，分别以主证与次证将各分型症状进行归纳，以判断与中医症状的吻合度。主证为①头痛、眼胀痛，眼珠变硬；②视力骤降、视物模糊；③白睛混赤水肿；④黑睛雾状混浊；⑤瞳神散大，瞳色淡绿；⑥视野缩小，视物缩窄。每一项赋值10%。次证为①情志不舒，胸闷暖气，抑郁，心烦易怒；②身热面赤，动辄眩晕，恶寒发热；③恶心呕吐，纳差；④精神倦怠，头晕耳鸣，腰膝酸软；⑤口苦，溲赤便结。每一项赋值8%。总分值100%。舌脉作为参考。

表1 青光眼中医诊断

Table 1 Traditional Chinese medicine(TCM)diagnosis of glaucoma

辨证分型	主证	次证	舌脉(参考)
风火攻目型	①头痛、眼胀痛，眼珠变硬；②视力骤降；③白睛混赤水肿；④黑睛雾状混浊；⑤瞳神散大，瞳色淡绿	① 恶心呕吐；② 恶寒发热；③ 溲赤便结	① 舌质红，苔黄；② 脉弦数
痰火郁结型	①头痛、眼胀痛，眼珠变硬；②视力骤降；③白睛混赤水肿；④黑睛雾状混浊；⑤瞳神散大，瞳色淡绿	① 身热面赤，动辄眩晕；② 恶心呕吐；③ 溲赤便结	① 舌质红，苔黄腻；② 脉弦滑数
肝郁化火型	①头痛、眼胀痛，眼珠变硬；②视力下降；③瞳神散大	① 情志不舒，胸闷暖气；② 食少纳呆，呕吐泛恶；③ 口苦	① 舌质红，苔薄；② 脉弦数
肝郁气滞型	①头痛、眼胀痛，眼压升高；②视物模糊；③视野缩小	① 抑郁；② 心烦易怒	① 舌质红，苔薄；② 脉弦
痰湿上泛型	①眼压升高；②头晕目眩	① 恶心；② 纳差	① 舌质淡或红，苔腻；② 脉滑或滑数
肝肾阴虚型	① 目珠胀硬；② 瞳神渐散；③ 视物不清；④ 视物缩窄；⑤ 视盘苍白	① 精神倦怠；② 头晕耳鸣，腰膝酸软；③ 手足不温	① 舌质淡，苔白；② 脉沉细

3 青光眼动物模型应用

3.1 青光眼模型动物的选择 青光眼常用的实验动物有鼠、兔、猴。猴为灵长类动物，其眼球结构、视觉中枢与人眼相似度最高，可较好地模拟青光眼的疾病过程，但其价格昂贵、来源不易，操作复杂，故应用较少^[15]。兔也是用来建立青光眼模型的中型实验动物，眼球体积与人眼较为接近，但相对于鼠来说，造模过程更易发生眼内炎^[16]。啮齿类动物包括大鼠与小鼠，与人类基因组具有高度的相似性，可以模仿人类很多青光眼特征^[17]。啮齿类动物与人眼的解剖结构和生理特点有很多相似之处，如视盘、Schlemm管、层状小梁束和房水引流路径等^[18]，这是建立青光眼模型的基础，此外啮齿类动物视网膜神经节细胞与人类相似^[19]，眼压异常升高后同样能导致神经节细胞损伤，且大多数人类降眼压药物同样可以降低大小鼠的眼压^[20]。而且鼠类种族稳定，价格低廉，易于获得，有利于开展大数量的青光眼实验研究^[21-22]。

3.2 青光眼模型临床吻合度 青光眼常见的造模方法有前房注射物质诱导型、激光光凝诱导型、

巩膜上静脉烙闭诱导型、遗传型、转基因型、视网膜缺血/再灌注损伤诱导型、兴奋性神经节细胞损伤诱导型及视神经机械损伤诱导型等。现对以上动物模型的特点进行总结与评价，并结合中西医诊断标准，对模型病症结合特点给予评价，具体评价内容见表2。

4 讨论

青光眼是主要致盲性眼病，目前其发病机制尚未明确，相关的实验研究与动物模型日益增多。眼压是青光眼唯一可改变的危险因素，青光眼动物模型通常根据是否升高眼压分为2类，第一类是高眼压模型，有前房注射物质诱导型、激光光凝诱导型、巩膜上静脉烙闭诱导型等及遗传型及转基因型等自发性模型；第二类是非高眼压视神经损伤型模型，有视网膜缺血/再灌注损伤诱导型、兴奋性神经节细胞损伤诱导型及视神经机械损伤诱导型等。理想的青光眼动物模型应能模拟人类青光眼的形态学、病理生理学及生化指标，具有类似的生物学机制，对其治疗药物有类似的药效反应，而以上模型尚不能达到此要求。但从解剖结构、生理功能及病理特点

表2 常见青光眼动物模型分类及评价

Table 2 Classification and evaluation of common glaucoma animal models

模型	特点及评价	实验动物	造模方法	与临床病症特点的吻合度
前房注射物 质诱导型	优点是操作技术相对简单,缺点是多次注射可引起角膜异常、炎症发生率高等不良反 应 ^[23]	新西兰 白兔	无菌盐水中制备的新鲜 α -胰凝乳蛋白酶 溶液,通过套管灌入后房 ^[24]	西医:慢性闭角型青光眼 ①②③,吻合度为60%;中 医:主证①③,吻合度为20%
		SD大鼠	每眼先用微量进样器抽取房水,随后注 射复方卡波姆溶液缓慢进入前房 ^[25]	西医:慢性闭角型青光眼 ①②③,吻合度为60%;中 医,主证①④,吻合度为20%
			通过使用31号胰岛素注射器,将由 HyStem和Extralink以4:1的比例组成的 水凝胶7 μ L注入前房 ^[26]	西医:慢性闭角型青光眼 ①②③,吻合度为60%;中 医:主证①,吻合度为10%
		C57BL/ 6J小鼠	前房注射粒径为6 μ m聚苯乙烯微球 2 μ L和透明质酸钠1 μ L ^[27]	西医:慢性闭角型青光眼 ①②③,吻合度为60%;中 医:主证①,吻合度为10%。
激光光凝诱 导型	该模型用于模拟慢性高血压青光眼,通过 激光烧灼参与房水引流的组织。局限性在 于需要专门的激光设备和专员操作,且眼压 升高的幅度和持续时间差别较大,可能会引 起眼部并发症 ^[28]	雄性 Swiss白 化小鼠	接受二极管激光光凝角巩膜缘和上巩膜 静脉。光斑大小50~100 μ m,暴露时间0.5 s, 功率0.3 W,每只眼睛光凝55~76处 ^[29]	西医:慢性闭角型青光眼 ①②③,吻合度为60%;中 医:主证①,吻合度为10%
		雄性食 蟹猴	氩激光光凝小梁网中段60~150处,首次 光凝2周后,对眼压低于30 mmHg剩余的 小梁网部分再次进行激光光凝。光斑大小 50 μ m,功率11.5 W,暴露时间0.5 s ^[30]	西医:慢性闭角型青光 眼①②③④,吻合度为 80%;中医:主证①,吻合 度为10%
		SD大鼠	将印度墨水注入前房,然后氩激光光凝, 光斑大小200 μ m,功率200 mW,暴露时间 0.2 s ^[31]	西医:慢性闭角型青光眼 ①②③,吻合度为60%;中 医:①,吻合度为10%
		白化 CD-1小鼠	诱导角膜缘和三个巩膜外静脉光凝,光 斑大小100 μ m,功率150 mW,曝光时间 0.2 s ^[32]	西医:慢性闭角型青光眼 ①②③,吻合度为60%;中 医:主证①,吻合度为10%
巩膜上静脉 高渗盐水注射 诱导型	该模型用来研究压力诱发的视神经损伤 机制,但需特制微量注射器,且将其插入巩 膜上静脉操作难度较大,常导致眼压上升不 均匀 ^[33]	BN大鼠	选择较大、分支少的上巩膜静脉,将其与 巩膜分离后,插入一个连接注射器的玻璃 微针,缓慢注射高渗盐水50 μ L到巩膜上 静脉以硬化小梁网 ^[34]	西医:慢性闭角型青光 眼①②③,吻合度为60%; 中医:主证①,吻合度为 10%
巩膜上静脉烙 闭诱导型	该模型操作相对容易、可重复,且具有与人 类青光眼相似的RGCs结构和功能的进行性 丢失,但容易出现角膜失代偿、眼球突出等并 发症	SD大鼠	剪开上方结膜10点—3点位,分离下方 筋膜及肌肉,充分暴露巩膜上静脉,烧灼静 脉主干使静脉封闭 ^[35]	西医:慢性闭角型青光 眼①②③,吻合度为60%; 中医:主证①④,吻合度为 20%
环角巩膜缘 缝合诱导型	可诱导大小鼠高血压,导致神经节细胞损伤。 其机制可能为改变虹膜根部、睫状肌、脉络膜和 巩膜间隙的生理功能,破坏葡萄膜巩膜流出途径; 该模型可通过拆除缝线使眼压恢复到基线值	Long Evans大 鼠、C57 BL/6小鼠	用尼龙缝合线在眼球赤道部周围的结膜上 进行环形缝合,不穿透巩膜,打一个活结将缝 合线系紧,通过调节活结的松紧度调整眼压 ^[36]	西医:原发性开角型青 光眼①④,吻合度为50%; 中医:主证①,吻合度为 10%
类固醇药物 诱导型	应用类固醇药物诱导小梁网结构改变,使 大量的细胞外沉积物堆积	SIOH 大鼠	局部或全身使用类固醇药物 ^[37]	西医:原发性开角型青光 眼①④,吻合度为50%;中 医:主证①,吻合度为10%
遗传型	自发性高血压青光眼模型,但发病率不 高,且较难获得纯转基因系	比格犬	常染色体隐性遗传病,多在9~18个月大 时发病 ^[38]	西医:原发性开角型青光 眼①④,吻合度为50%;中 医:主证①,吻合度为10%。
转基因型	DBA/2J小鼠是背景信息丰富,可以根据 造模需求进行青光眼相关致病基因的插入、 敲除、修饰等转基因操作 ^[39]	DBA/ 2J小鼠	DBA/2J小鼠在第8~9月龄开始出现视网膜 神经节细胞凋亡和视神经的变性。第18月龄 时,90%以上的视神经严重变性及视功能丧失 ^[40]	西医:慢性闭角型青光眼 ①②③,吻合度为60%;中 医:主证①④,吻合度为20%
视网膜缺血/再 灌注损伤诱导型	该模型可以使血流减少,从而引起血管调 节失调、全身性低血压或其他血管疾病	SD大鼠	注射内皮素-1 2.5 nmol \cdot L ⁻¹ ^[41] 可以选择性结扎大鼠眼血管 ^[42]	神经节细胞损伤,无形 症状符合
兴奋性神经 节细胞损伤诱 导型	常用谷氨酸盐诱导的神经节细胞损伤模 型,操作相对简单,缺点是此模型只建立在 氨基酸毒性单一机制基础上	恒河猴 和食蟹猴	用激光小梁破坏法诱发单侧慢性青光 眼,在去核前立即对取样的玻璃体通过高 效液相色谱分析谷氨酸浓度 ^[43]	神经节细胞损伤,无形 症状符合
视神经机械 损伤诱导型	该模型是引起神经节细胞凋亡的常用模 型,可以模拟青光眼视神经损伤的病理学变 化,但不会影响视网膜血管的功能及供血情 况 ^[44]	大鼠、 小鼠	剪断视神经产生损伤 ^[45]	神经节细胞损伤,无形 症状符合

注:青光眼动物模型吻合度参照苗明三教授对中医药动物模型评价新方法^[46]

特点病理特点考虑,与西医青光眼定义与诊断存在较好的吻合度。而中医诊断强调四诊合参,在动物模型上很难实现,以青光眼模型为例,眼珠变硬,黑睛雾状混浊等疾病表现中的眼部主证有所体现,但眼胀痛、身热面赤、恶心呕吐、心烦易怒、抑郁等全身情况信息则难以采集,以至于无法判断中医证候分型,中医的舌诊与脉诊亦较难体现。

中医药诊疗疾病的精髓在于辨证论治,有是证用是药,在青光眼疾病的诊疗中有其独特优势。中医药相关实验研究多以疗效验证为目的,故复制符合中医证候特点,建立具有临床类似性的,具备“病证结合”特点的动物模型尤其重要。首先,应该考虑发病因素,既往青光眼的造模方法主要采取化学、机械性外力等因素,而未将“七情”等致病因素考虑在内,如肝郁气滞型青光眼,肝郁是证候,情志不畅则是发病因素。目前许多研究显示情志因素在青光眼的发生和发展起着关键作用^[47],造模时应从建立实验动物情志不畅的发病因素入手,以还原患病真实情况。肝郁证是青光眼最常见的证候,其病因模型多在“怒伤肝,久则郁”的中医理论指导下对实验动物进行情志刺激。具体方法既可以情志或病理为单因素造模,也可病因合病因,或病因合病理多因素造模。肝郁的动物模型常通过不可预见性应激和慢性束缚的方法造模,如:赵振武等^[48]以不规则性空瓶饮水作为刺激源,通过经典识别焦虑程度的方法——高架十字迷宫任务进行定期评估。14 d后大鼠呈现焦虑、易激惹的状态,出现频繁的攻击、探究(寻找水瓶、往返跑动)和修饰(洗脸、梳理毛发)等行为。宋爱莉等^[49]建立大鼠乳腺癌前病变肝郁证病证结合模型,通过限制大鼠活动范围并用止血钳夹住大鼠的尾巴,使其保持互相追咬、尖叫等激怒状态,每天45 min,连续4周。结果显示病证结合组在活跃、兴奋程度,情绪反应,胡须,皮肤毛发,眯眼,饮食饮水,睡眠等行为均得分较低,呈现抑郁状态。此外,陈松等^[50]进行多因素造模,用海绵夹住大鼠的尾巴尖部并且每周给大鼠皮下注射肾上腺素,从而使大鼠出现情绪不稳定、食欲减退、反应迟钝等行为及表现,模拟了临床上肝气不舒的证候。将来青光眼模型可以考虑将上述中医情志致病因素与西医病理因素结合进行造模,同时增加证候相关评价指标。例如,情绪低落、表情淡漠、饮食减少、毛发枯槁等表观行为学指标作为四诊的评分参考,血浆肾上腺皮质激素、皮质醇含量等作为微观辨证理化指标。除情志因素外,

外感六淫、饮食不节、劳倦等也可以是复合造模因素,而评价指标应对眼部表现、舌象、毛发光泽、耳廓、行为等生物表征信息进行采集,作为辨证分析基础。另外,可以借鉴反证的思维方法,以方药来反证证型及理法,如以柴胡疏肝散对肝郁气滞模型进行反证,从而验证模型建立的准确性。

目前中西医结合眼科对青光眼病证结合动物模型没有统一标准,综合考虑发病因素、表观行为学、理化指标、四诊信息等要素来建模,可以更加全面地还原青光眼临床特点,更加符合“病证结合”特点,更加有利于建立符合青光眼临床研究特点的实验动物模型与评估标准,将会有力推进中西医结合治疗青光眼的发展趋势,亦是今后基于中西医临床病证特点的青光眼病证结合动物模型的努力方向。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] STEIN J D, KHAWAJA A P, WEIZER J S. Glaucoma in adults—screening, diagnosis, and management: A review[J]. JAMA, 2021, 325(2):164-174.
- [2] ADDEPALLI U K, JONNADULA G B, GARUDADRI C S, et al. Prevalence of primary glaucoma as diagnosed by study optometrists of L. V. prasad eye institute—glaucoma epidemiology and molecular genetics study[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2019, 26(3):150-154.
- [3] 葛坚, 王宁利. 眼科学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- [4] 彭清华. 中医眼科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2014.
- [5] TAMM E R, ETHIER C R. Biological aspects of axonal damage in glaucoma: A brief review[J]. Exp Eye Res, 2017, 157:5-12.
- [6] 曹梦丹, 段宣初. 血管及血流异常与正常眼压性青光眼的关系[J]. 中国医刊, 2021, 56(3):237-240.
- [7] KANG J M, TANNA A P. Glaucoma[J]. Med Clin North Am, 2021, 105(3):493-510.
- [8] CHEN Y J, HUANG Y S, CHEN J T, et al. Protective effects of glucosamine on oxidative-stress and ischemia/reperfusion-induced retinal injury[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(3):1506-1516.
- [9] EVANGELHO K, MOGILEVSKAYA M, LOSADA-BARRAGAN M, et al. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: A review of the literature[J]. Int Ophthalmol, 2019, 39(1):259-271.
- [10] WANG X, LIU X, REN Y, et al. PEDF protects human

- retinal pigment epithelial cells against oxidative stress via upregulation of UCP2 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1):59-74.
- [11] 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020年)[J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(8):573-586.
- [12] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Glaucoma: Diagnosis and management [EB/OL]. (2017-11-01) [2022-04-07]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81>.
- [13] 段俊国. 中西医结合眼科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2013.
- [14] 金明. 中医临床诊疗指南·眼科疾病[M]. 北京:中国中医药出版社, 2015.
- [15] 杨宏方, 孙兴怀. 建立猴青光眼模型的方法[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2012, 12(5):327-329.
- [16] KAO B W, MEER E, BARBOLT T A, et al. Biocompatibility and feasibility of VisiPlate, a novel ultrathin, multichannel glaucoma drainage device[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2021, 32(12):141.
- [17] PANG I H, CLARK A F. Inducible rodent models of glaucoma[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 75:100799.
- [18] 宋硕, 孟永, 李华. 青光眼动物模型在青光眼研究中的应用[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2021, 41(12):1850-1855.
- [19] RHEAUME B A, JEREEN A, BOLISSETTY M, et al. Single cell transcriptome profiling of retinal ganglion cells identifies cellular subtypes [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2759.
- [20] AKAISHI T, ODANI-KAWABATA N, ISHIDA N, et al. Ocular hypotensive effects of anti-glaucoma agents in mice [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, 25(5):401-408.
- [21] MADDINENI P, KASETTI R B, PATEL P D, et al. CNS axonal degeneration and transport deficits at the optic nerve head precede structural and functional loss of retinal ganglion cells in a mouse model of glaucoma [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1):48.
- [22] MORRISON J C, JOHNSON E, CEPURNA W O. Rat models for glaucoma research [J]. *Prog Brain Res*, 2008, 173:285-301.
- [23] MATSUMOTO Y, KANAMORI A, NAKAMURA M, et al. Rat chronic glaucoma model induced by intracameral injection of microbeads suspended in sodium sulfate-sodium hyaluronate [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2014, 58(3):290-297.
- [24] PANCHAL S S, MEHTA A A, SANTANI D D. Effect of potassium channel openers in acute and chronic models of glaucoma[J]. *Taiwan J Ophthalmol*, 2016, 6(3):131-135.
- [25] 赵靖康, 韩双羽, 刘慧峰, 等. 前房注射卡波姆建立大鼠高眼压模型的观察[J]. *眼科新进展*, 2019, 39(5):406-410.
- [26] YU H, ZHONG H, CHEN J, et al. Efficacy, drug sensitivity, and safety of a chronic ocular hypertension rat model established using a single intracameral injection of hydrogel into the anterior chamber [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e925852.
- [27] HAZLEWOOD R J, KUCHTEY J, WU H J, et al. Telmisartan reduces axon degeneration in mice with experimental glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(5):51.
- [28] AGARWAL R, AGARWAL P. Rodent models of glaucoma and their applicability for drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, 12(3):261-270.
- [29] FERNÁNDEZ-ALBARRAL J A, RAMÍREZ A I, HOZ R D, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of a hydrophilic saffron extract in a model of glaucoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7):4110.
- [30] LIU K, WANG N, PENG X, et al. Long-term effect of laser-induced ocular hypertension on the cone electroretinogram and central macular thickness in monkeys [J]. *Photomed Laser Surg*, 2014, 32(7):371-378.
- [31] LAM T T, KWONG J M, TSO M O. Early glial responses after acute elevated intraocular pressure in rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(2):638-645.
- [32] FU C T, SRETAVAN D. Laser-induced ocular hypertension in albino CD-1 mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(2):980-990.
- [33] MORRISON J C, JOHNSON E, CEPURNA W O. Rat models for glaucoma research [J]. *Prog Brain Res*, 2008, 173:285-301.
- [34] PAZOS M, YANG H, GARDINER S K, et al. Expansions of the neurovascular scleral canal and contained optic nerve occur early in the hypertonic saline rat experimental glaucoma model [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 145:173-186.
- [35] VECINO E, URCOLA H, BAYON A, et al. Ocular hypertension/Glaucoma in minipigs: Episcleral veins cauterization and microbead occlusion methods [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1695:41-48.
- [36] HE Z, ZHAO D, VAN KOEVERDEN A K, et al. A Model of Glaucoma induced by circumlimbal suture in rats and mice [J]. *J Vis Exp*, 2018(140):58287.

- [37] RAZALI N, AGARWAL R, AGARWAL P, et al. Anterior and posterior segment changes in rat eyes with chronic steroid administration and their responsiveness to antiglaucoma drugs [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 749: 73-80.
- [38] KATO K, SASAKI N, SHASTRY B S. Retinal ganglion cell (RGC) death in glaucomatous beagles is not associated with mutations in p53 and NTF4 genes [J]. *Vet Ophthalmol*, 2012, 15: 8-12.
- [39] 杨帆, 吴玲玲, 郭秀娟, 等. 青光眼动物模型 DBA/2J 小鼠的眼部特征及组织学观察 [J]. *眼科研究*, 2010, 28(2): 103-108.
- [40] HARADA C, KIMURA A, GUO X, et al. Recent advances in genetically modified animal models of glaucoma and their roles in drug repositioning [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(2): 161-166.
- [41] ARFUZIR N N, LAMBUK L, JAFRI A J, et al. Protective effect of magnesium acetyltaurate against endothelin-induced retinal and optic nerve injury [J]. *Neuroscience*, 2016, 325: 153-164.
- [42] KISELEVA T N, CHUDIN A V. Experimental model of ocular ischemic diseases [J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2014(11/12): 97-103.
- [43] WAMSLEY S, GABELT B T, DAHL D B, et al. Vitreous glutamate concentration and axon loss in monkeys with experimental glaucoma [J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123(1): 64-70.
- [44] 吴维霖, 刘锦荣, 王辉. 青光眼动物模型的研究进展 [J]. *赣南医学院学报*, 2017(6): 988-991.
- [45] KIELCZEWSKI J L, PEASE M E, QUIGLEY H A. The effect of experimental glaucoma and optic nerve transection on amacrine cells in the rat retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(9): 3188-3196.
- [46] 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 基于临床中西医病症特点的中医药动物模型评价新方法 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(6): 165-169.
- [47] SHIN D Y, JUNG K I, PARK H, et al. The effect of anxiety and depression on progression of glaucoma [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1769.
- [48] 赵振武, 顾丽佳, 郭蓉娟, 等. 肝郁化火证大鼠模型的建立与评价 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(6): 2050-2053.
- [49] 宋爱莉, 梁栋, 殷玉琨, 等. 大鼠乳腺癌前病变肝郁证造模的研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(1): 5-7.
- [50] 陈松, 李家邦, 朱双罗, 等. 肝郁证 T、B 淋巴细胞活性改变及疏肝治疗影响的实验研究 [J]. *湖南中医学院学报*, 2001, 21(2): 7-8.

[责任编辑 王鑫]