

肝论治眼科疾病综述研究

——中医“肝风内动症”与老年性黄斑变性关联解析

王 涵^{1,2,3,4}, 于向荣^{4*}

¹香港中文大学眼科及视觉科学学系, 香港

²澳门城市大学数据科学学院, 澳门

³珠海中科先进技术研究院人工智能与大数据分析与应用中心, 广东 珠海

⁴珠海市人民医院(暨南大学附属珠海医院/澳门科技大学医学院第一附属医院)放射影像科, 广东 珠海

收稿日期: 2023年3月21日; 录用日期: 2023年4月17日; 发布日期: 2023年4月24日

摘 要

基于“肝开窍于目”和“诸风掉眩, 皆属于肝”理论, 和肝论治老年黄斑变性(Age-related Macular Degeneration, AMD)的基本共识, 本文基于文献计量的方法, 对“肝-眼生物轴”相关研究进行了综述性探讨, 对近年发展趋势、研究单位、学科和研究主题进行了分析。以“肝风内动症”与老年性黄斑变性为例, 对该研究的痛点和未来发展进行了预测和讨论。具有一定的理论贡献和参考价值。

关键词

中医肝风内动证, 老年黄斑变性, 中医眼科, 文献计量

A Bibliographic Study of “Liver-Eye” Related Research

—A Correlation Function Analytic Research between Age-Related Macular Degeneration (AMD) and Traditional Chinese Medicine (TCM) Liver Wind Internal Movement Syndrome

Mini Han Wang^{1,2,3,4}, Xiangrong Yu^{4*}

¹Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

²Faculty of Data Science, City University of Macau, Macau

³Department of AI and Big Data Analytics and Application, Zhuhai Institute of Advanced Technology Chinese Academy of Sciences, Zhuhai Guangdong

⁴Department of Imaging and Radiology, Zhuhai People's Hospital (Zhuhai Hospital Affiliated with Jinan

*通讯作者。

University/The First Affiliated Hospital of Faculty of Medicine Macau University of Science and Technology),
Zhuhai Guangdong

Received: Mar. 21st, 2023; accepted: Apr. 17th, 2023; published: Apr. 24th, 2023

Abstract

Based on Traditional Chinese Medicine (TCM) theories of “the liver opens at eyes” and “all winds and dizziness, belong to the liver”, and the basic consensus on liver-related treatments of Age-related Macular Degeneration (AMD), this paper delivers a bibliographic study on “eye-liver” related research. The developing trend, institutions, journals, and research topics are analyzed. Taking the AMD and TCM internal movement syndrome of liver wind as an example, the correlation mechanism and advanced research methods is explored. Issues and challenges are discussed. Future research directions are predicted. Reference value and theory contributions are delivered by this study.

Keywords

“All Winds and Dizziness, Belong to the Liver”, Age-Related Macular Degeneration (AMD), Traditional Chinese Medicine (TCM) Ophthalmology, Bibliographic Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

“肝开窍于目”(出自《黄帝内经》)[1]和“诸风掉眩,皆属于肝”(出自《素问·至真要大论》)[2]为中医理论中重要的理论认知。肝脏疾病引起的眼睛不适已经成为众所周知的事实[3]。“护眼明目”“调肝开玄”在眼病的干预与治疗上有较为深刻的研究,疗效一致受到研究与临床的认可[4]。而眼睛疾病引起肝脏疾病(如葡萄膜黑色素瘤的转移),以及肝脏疾病引起眼科疾病(肝风内动引起的老年黄斑变性等)也逐渐被人重视。眼疾患者往往都伴有肝脏疾病,如肝硬化等,因此,临床场景和很多研究都鼓励,有眼科疾病的患者,定期对肝脏进行CT扫描是十分必要的[5]。

中医肝风内动证,是基于中医理论的肝脏病症。基于六经六气理论可解释为厥阴之上,风气主之,厥阴为阴极阳生之经,本气为风,主阴血之脏,阴血不足,热邪内蕴,稍刺激,风即随之妄动。即肝阳化风、肝热生风、肝郁生风、阴虚生风、血虚生风,阴阳错杂相争动荡成害万物之贼风,症状表现为“消渴,气上撞心,心中疼热,饥而不欲食,食则吐衄,下之,利不止”(出自“伤寒论”),临床上如心悸、崩漏、咳嗽、胃痛、肠易激综合征、甲亢等[6]。

老年性黄斑变性(Age-Related Macular Degeneration, AMD)是一种老年对称性中心性脉络膜视网膜病变。时至今日,AMD被公认为高危致盲疾病,是老年人不可逆性视力丧失的主要原因之一,占全球失明的8.7%。预计到2040年,AMD患者总数将增加到2.88亿人,在日益老龄化的社会,建立有效的诊治措施至关重要[7][8][9]。眼底彩照和光学相干断层成像是实现AMD的诊断的主要依据[7]。AMD的发病率较高,但是治疗手段一直不仅人意。基于肝风论证AMD新型的干预与治疗手段,逐渐引起人们重视并

得以应用[9]。

本文通过文献计量的方法和中国知网(CNKI)文献库,对肝与眼的相关研究进行综述性分析,且以“肝风内动症”与老年性黄斑变性为例,详细解析探讨二者的研究现状、遇到的困难,并对以后的发展进行了预测。

2. 研究方法

本文基于中国知网(CNKI)文献数据库。搜索关键词设定为(“肝” AND “眼”),检索时间段为 2013 年 3 月 2 日~2023 年 3 月 2 日,搜索时间为 2023 年 3 月 2 日。采用 CiteSpace V.6.1, R6 (64 bit) basic 分析进行文献计量分析[10][11]。该方法在眼科学[12]、管理学[13]、图像学[14]等多个领域均有较为深刻的应用与贡献。对“眼”“肝”相关研究发展趋势、该领域的研究单位、发表期刊、学科和研究主题进行了分析,对该领域的痛点和未来发展进行了预测和讨论。此外,本研究以“肝风内动症”与老年性黄斑变性为例,对相关国内外论文进行了文本挖掘,详细解析探讨二者的研究现状、遇到的困难、与未来发展方向。

3. 结果

3.1. 文献计量结果

本文通过对 CNKI 的检索,共获得 234 个无重复文章。研究论文 223 篇,综述 3 篇,咨询 8 篇,作者 79 位,单位 26 家。基于检索到的文献,本文对科技期刊的发展趋势、期刊分布、学科和机构分布进行分析,对核心参考文献和主题的观点进行了探讨。

如图 1 所示,该领域在近 10 年一致备受关注,发表数量到 2020 年达到最高(58 篇),预计未来几年也将不断又更多研究针对该领域进行探讨。

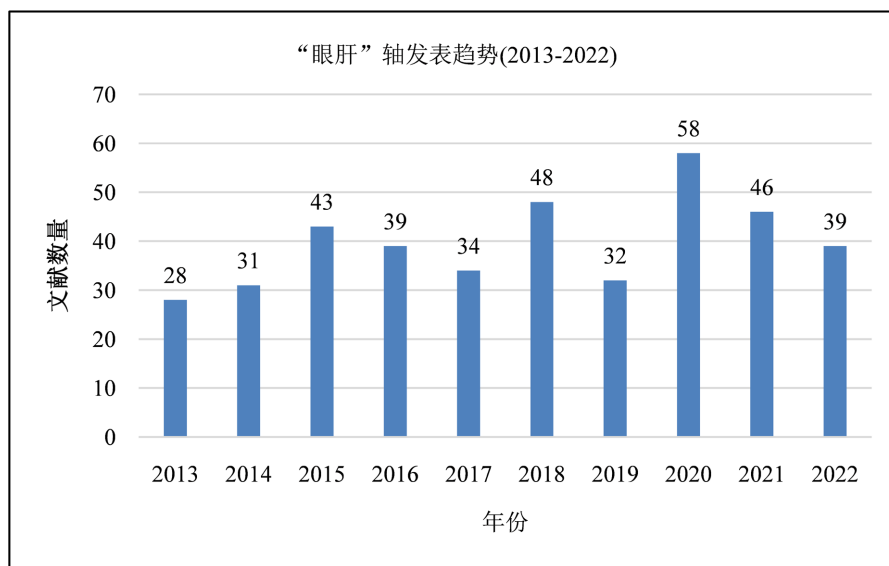


Figure 1. “Liver-eye” related analysis
图 1. “肝眼生物轴”相关研究趋势

贡献率最高的机构分别是安徽中医药大学研究生部、成都中医药大学、上海海洋大学、浙江中医药大学第三临床医学院、广西桂林市人民医院神经内科、山东省文登市肿瘤医院、广东海洋大学、浙江中

医药大学、湖南省张家界中医院、新疆维吾尔自治区人民医院眼科、中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院中医科、广西医科大学附属第一医院神经内科、浙江中医药大学附属第一医院、白求恩国际和平医院眼科、中国电子科技集团公司第五十四研究所职工医院、农业部海洋渔业可持续发展重点实验室、北京中医药大学东方医院眼科、潮州市中医医院、安徽中医药大学第一附属医院、冷水江市人民医院、广东省中医院、江西中医药大学附属医院博爱眼科、广州中医药大学第二附属医院、广西医科大学附属第一医院西院康复科、吉林省伊通满族自治县河源镇畜牧兽医站、余姚市马渚中心卫生院。此外, 如图 2 所示, 节点(机构个数)有 26 个, 相互连接关系(机构合作关系)有 5 项, 密度比为 0.0154, 机构之间的合作关系较为薄弱。



Figure 2. Research institution distributions
图 2. 研究机构分布图

涉及学科主要有 20 个没分别为: 中医学(217)、眼科与耳鼻咽喉科(95)、消化系统疾病(22)、水产和渔业(22)、中西医结合(14)、畜牧与动物医学(13)、内分泌腺及全身性疾病(10)、中药学(9)、临床医学(9)、神经病学(4)、轻工业手工业(3)、预防医学与卫生学(3)、一般服务业(2)、儿科学(1)、外科学(1)、医学教育与医学边缘学科(1)、药学(1)、呼吸系统疾病(1)、急救医学(1)和中国政治与国际政治(1)。由此可见, 中医下的“肝眼”研究最受国内学者的关注, 其次是眼科和消化科。

按照发表文献个数排序, 贡献最期刊分别为: 中国中医眼科杂志(16)、中华中医药杂志(13)、新中医(11)、辽宁中医药大学(9)、光明中医(8)、长春中医药大学(7)、福建中医药大学(6)、上海海洋大学(6)、浙江中医杂志(6)、南京中医药大学(6)、辽宁中医杂志(6)、中国针灸(5)、辽宁中医药大学学报(5)、中华中医药学刊(5)、河南中医(5)、眼科新进展(5)、山东中医药大学(5)、成都中医药大学(4)、北京中医药大学(4)、家庭医药·快乐养生(4), 其中中医眼科的期刊占多数。

研究主题主要包括: 干眼症(106)、临床观察(53)、肝肾阴虚型(45)、肝肾阴虚(36)、临床研究(31)、肝脓肿(20)、临床疗效观察(20)、人工泪液(15)、肝经郁热型(14)、玻璃酸钠滴眼液(12)、眼内炎(11)、龙

胆泻肝汤(10)、针刺治疗(10)、甲状腺相关眼病(9)、杞菊地黄汤(9)、干眼症患者(9)、肾阴虚型(8)、视疲劳(8)、内源性眼内炎(7)、从肝论治(7), 即干眼症[15]是主要的研究主题。

次主题主要包括: 统计学意义(26)、肝肾阴虚证(25)、泪液分泌量(19)、肝胰腺(18)、玻璃酸钠滴眼液(18)、泪膜破裂时间(17)、人工泪液(14)、肝肾阴虚(13)、干眼症患者(12)、治疗前后(12)、临床观察(12)、治疗组(12)、眼内炎(9)、泪液分泌试验(9)、中医药疗法(9)、肝脓肿(7)、眼结膜(7)、BUT(7)、外膝眼(7)、临床疗效(7)。由此可见, 统计学方法为眼-肝通路研究中最主要的研究方法。

如图 3 所示, 对关键词进行研究发现, 排在前 34 个关键词主要有干眼症、干眼、临床疗效、清肝明目、肝肾阴虚、外膝眼、治疗、三棱针、打碎机、三焦俞、低铜饮食、刘喆、基因克隆、中药熏蒸、临床观察、亚硝酸钠、旱莲草、司内揣外、味觉减退、注射治疗、杯状细胞、从肝论治、天人感应、临床诊治、性腺发育、失眠、主观症状、卵巢、决明茶、决明子、壬基酚、人工泪液、中药、下巨虚, 大多为中医眼科相关专业名词。

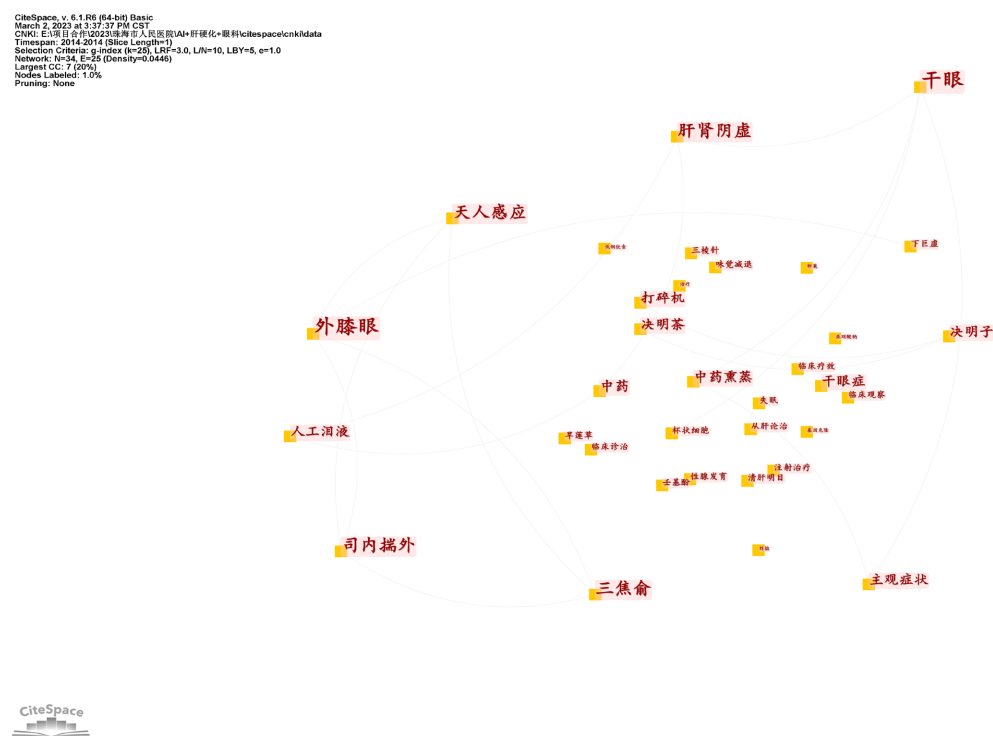


Figure 3. Keyword distributions
图 3. 关键词分析

除了一些众所周知的英文缩写, 如 IP、CPU、FDA, 所有的英文缩写 在文中第一次出现时都应该给出其全称。文章标题中尽量避免使用生僻的英文缩写。

3.2. 中医“肝风内动证”与老年性黄斑变性关联解析

中医肝风内动证, 是基于中医理论的肝脏病症。基于六经六气理论可解释为厥阴之上, 风气主之, 厥阴为阴极阳生之经, 本气为风, 主阴血之脏, 阴血不足, 热邪内蕴, 稍刺激, 风即随之妄动。即肝阳化风、肝热生风、肝郁生风、阴虚生风、血虚生风, 阴阳错杂相争动荡成害万物之贼风, 症状表现为“消渴, 气上撞心, 心中疼热, 饥而不欲食, 食则吐蛔, 下之, 利不止”(出自“伤寒论”), 临床上如心悸、崩漏、咳嗽、胃痛、肠易激综合征、甲亢等[6]。

老年性黄斑变性(Age-Related Macular Degeneration, AMD)是一种老年对称性中心性脉络膜视网膜病变。时至今日, AMD 被公认为高危致盲疾病, 是老年人不可逆性视力丧失的主要原因之一, 占全球失明的 8.7%。预计到 2040 年, AMD 患者总数将增加到 2.88 亿人, 在日益老龄化的社会, 建立有效的诊治措施至关重要[7] [8] [9]。眼底彩照和光学相干断层成像是实现 AMD 的诊断的主要依据。AMD 的发病率较高, 但是治疗手段一直不称人意。基于肝风论证 AMD 新型的干预与治疗手段, 逐渐引起人们重视并得以应用[9]。

肝风内动论治眼科疾病的研究, 早在 8 年前就已经提出。例如陈如泉教授等人对于肝风内动对于性眼病的眼见退缩等干预论证研究中指出, 肝风内动是引起眼部疾病的重要因素之一, 通过对该疾病的干预所示, 可以实现眼部症状改善[16]。此外, 另有许多研究表明, 通过对肝脏的中医干预, 可以实现黄斑变性治, 例如栾相佳和张隽(2014)研究表明中西医结合方式治疗肝肾不足型非渗出性年龄相关性黄斑变性具有较好的效果, 较好的提高了患者的生活质[17]。Li 等人(2022)在研究中表示, 肝属风, 肝是津血的存储之地, AMD 眼底疾病需要津血的滋养才能较好的康复和治疗[18]。

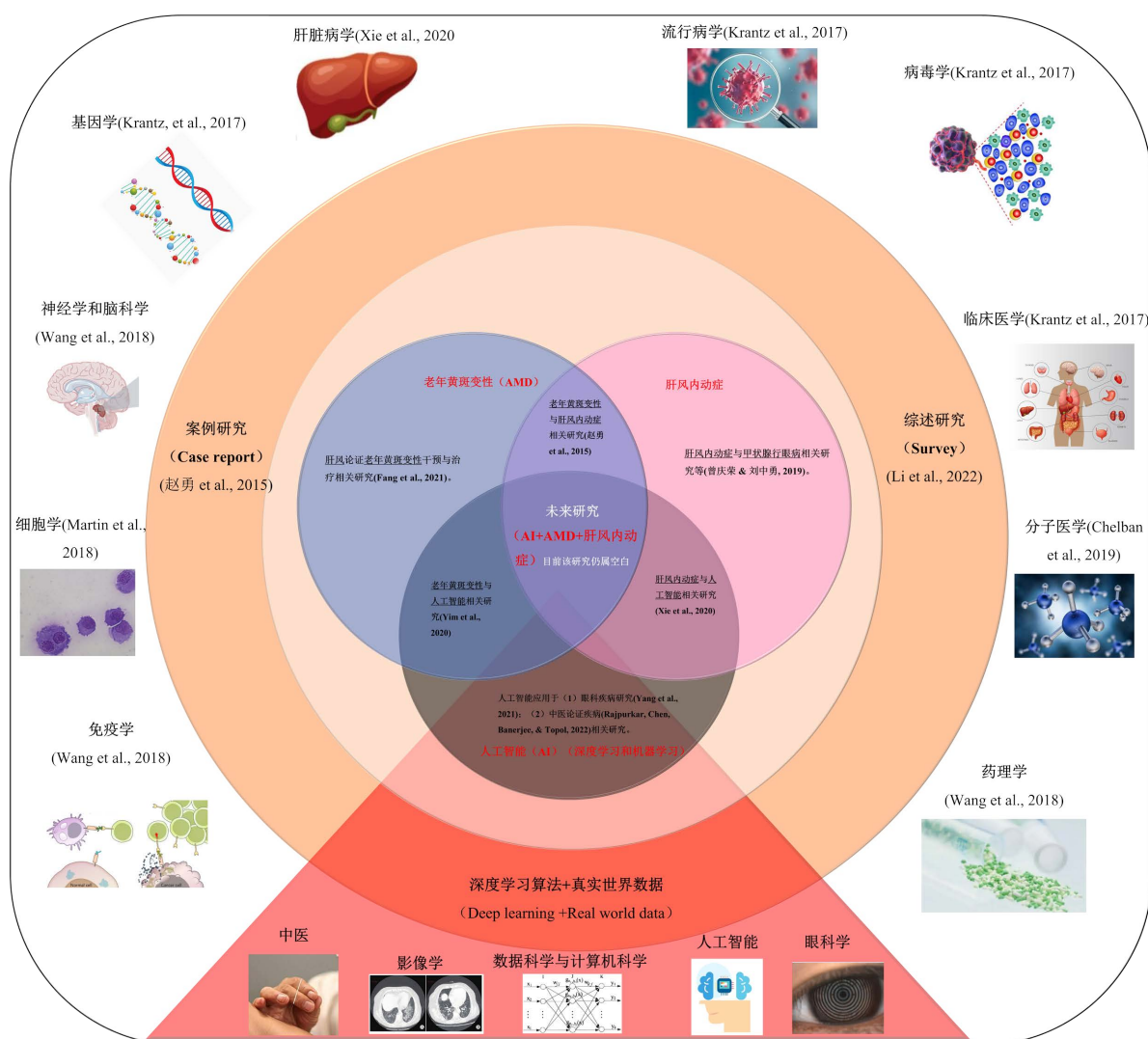


Figure 4. The research statue of AI, AMD and “all winds and dizziness, belong to the live”

图 4. 人工智能、老年黄斑病变和肝风内动症相关研究现状

中医论证疾病诊治量化一直是该方法研究的重要科学问题, 人工智能技术为该领域研究提出了新的思路。众多研究表明, 深度学习和机器学习为主的人工智能算法和新技术, 是提升中医治疗精准化、标准化、国际化的重要手段[19]。但是由于中医诊断的个体特异性差异、标准化程度低、跨学科医疗数据较难获取等原因, 该项先进技术在中医眼科中的应用科学研究仍然或缺。

不仅如此, 人工智能技术在眼科疾病, 尤其是老年黄斑变性中的应用研究, 已经逐步成为该疾病早筛与预后的最重要方法之一[8]。例如, Xie 等人(2020)也是采用 ANN 深度学习算法对肝风内动症等多项中医疾病进行了预测研究[20]。但是, 多源数据融合、多模型融合、非结构化数据染色不齐、特征无监督提取机制、数据增强方法、深度学习模型可解释机制和跨科室多源真实世界数据联邦机制仍是该领域研究的亟待解决重要科学问题。

如图 4 所示, “肝 - 眼” 过往研究涉及基因学、神经学、脑科学、细胞学、流行病学、肝脏病学、病毒学、临床医学、分子医学、药理学、中医学、眼科学等多个学科。对于影像学和多种数据源的中西医结合论证方法研究, 仍为空白。且研究多为病例研究(Case report)和综述性研究(Survey), 通过人工智能算法和影像学实现可视化可解释的试验研究, 较为少见。

此外, 对于肝风论证老年黄斑变性干预与治疗相关探讨、肝风内动症与眼病相关、老年黄斑变性与人工智能相关、肝风内动症与人工智能相关均有部分少量研究基础。但是, 计算机科学人工智能与眼科学、中医论证和肝眼通路的相关研究, 更为或缺。

4. 讨论

人工智能在中医眼科领域的应用已经得以重视。研究中, 肝与干眼症的相关性研究较多, 与其他疾病鲜有研究, 但是不少研究已经发现, 肝风与甲状腺性眼病、老年黄斑变性的相关性均有较值得研究的价值。但是实际的应用研究和临床研究均较为空白。肝风内动症与老年黄斑变性交叉领域较少的痛点主要是:

- 老年黄斑变性作为公认的高危致盲疾病, 早筛、治疗与预后方法一直是研究重点, 但在临床和真实世界中都不尽人意。主要因为眼科的独立性使得该疾病的诱因寻找较难, 仅仅基于眼底图片无法实现深度早筛, 屈光手术的后遗症、术后护理较难控制, 该疾病根治较难。因此, 寻找 AMD 的诊治新方法、新思路迫在眉睫。
- 中医眼科诊治量化程度、标准性、普适性较低, 在老年性黄斑病变中的应用程度较低。中医对于个体的特异性、疗效评估可视化较低, 使得中医眼科的诊断和治疗疗效评估难评估和难量化。因此, 人工智能和影像学为中医眼科诊治可视化评估提供了新思路。
- “中医 - 肝 - 眼” 跨学科的关联论证和解析较为困难。跨学科数据的多样性、保密性和珍贵性, 交叉学科人才和科学研究的或缺, 都使得该领域的科学研究和临床应用较为薄弱。电子医疗器械、医学影像、医疗物联、人工智能和通讯技术的发展, 使得医疗数据得以保存, 数据相关性和疾病相关性也得以探讨。深度学习和机器学习在眼科疾病早筛、诊断与预后[21]、中医论证等多个方面的以应用, AI 影像识别技术从数据的角度探讨多种疾病相关性和治疗方法可行性, 为多种疾病的临床诊断、早筛和治疗创造了新思路[22]。因此, 基于可视化医学影像手段和人工智能先进算法, 从数字和图片角度实现对该领域的关联解析, 是该领域破冰的重要方向。

5. 总结

本文对“眼肝”相关研究进行了探讨, 对该领域的发展趋势, 机构、期刊、学科、主题、关键词进行了分析, 研究发现, 该类研究多为中医相关研究, 尤其是中医眼科。研究方法主要是统计学方法。

研究中肝与干眼症的相关性研究较多, 与其他疾病鲜有研究, 但是不少研究已经发现, 肝风与甲状腺性眼病、老年黄斑变性的相关性均有较值得研究的价值。因此, 本文以中医“肝风内动症”与老年性黄斑变性关联解析为例, 对肝风与眼科关联进行解析, 对该研究的痛点和未来方向进行讨论。本研究预测以影像学和机器学习为主的创新性研究方法和技术, 是破冰该领域空白的最主要手段。

基金项目

深圳市自然科学基金项目, 项目编号 KQTD20200820113106007, 广东省重点研发项目, 项目编号 ZH01110405180056PWC, 珠海市自然科学基金项目, 项目编号 ZH22036201210034PWC, 珠海市自然科学基金项目, ZH22017003200011PWC。

参考文献

- [1] 张玮琼, 李军, 接传红, 王建伟, 王晶莹. “肝开窍于目”理论在内障眼病的应用[J]. 中国中医眼科杂志, 2021, 31(5): 347-350.
- [2] 于丽娟, 许斌. 从“诸风掉眩, 皆属于肝”探析肝风诊治[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(6): 183-186.
- [3] Moleti, M., et al. (2016) Acute Liver Damage Following Intravenous Glucocorticoid Treatment for Graves' Ophthalmopathy. *Endocrine*, **54**, 259-268. (In English) <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0928-3>
- [4] 迟凯耀, 赵磊, 程相甫, 左韬. 左韬教授“调肝开玄”论治非老龄诱因干眼经验撷英[J]. 西部中医药, 2022, 35(12): 84-87.
- [5] Krantz, B.A., Dave, N., Komatsubara, K.M., Marr, B.P. and Carvajal, R.D. (2017) Uveal Melanoma: Epidemiology, Etiology, and Treatment of Primary Disease. *Clinical Ophthalmology*, **11**, 279-289. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S89591>
- [6] 曾庆荣, 刘中勇. “肝风内动”理论临床发微[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2019, 7(5): 137-137.
- [7] Wang, H. (2022) A Survey of AI to AMD and Quantitative Analysis of AMD Pathology Based on Medical Images. *Artificial Intelligence and Robotics Research*, **11**, 143-157. <https://doi.org/10.12677/AIRR.2022.112016>
- [8] Yim, J., et al. (2020) Predicting Conversion to Wet Age-Related Macular Degeneration Using Deep Learning. *Nature Medicine*, **26**, 892-899. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0867-7>
- [9] Fang, Y., Liu, X. and Su, J. (2021) Network Pharmacology Analysis of Traditional Chinese Medicine Formula Shuang Di Shou Zhen Tablets Treating Nonexudative Age-Related Macular Degeneration. *Evidence-Based Complementary Alternative Medicine*, **2021**, Article ID: 6657521. <https://doi.org/10.1155/2021/6657521>
- [10] Wang, H. and Li, Z. (2022) The Application of Machine Learning and Deep Learning to Ophthalmology: A Bibliometric Study (2000-2021). *Human Interaction & Emerging Technologies (IHET-AI 2022): Artificial Intelligence & Future Applications*, Lausanne, 21-23 April 2022. <https://doi.org/10.54941/ahfe100886>
- [11] Wang, H., Chong, K.K.L. and Li, Z. (2022) Applications of AI to Age-Related Macular Degeneration: A Case Study and a Brief Review. 2022 *IEEE International Conference on Computer Engineering and Artificial Intelligence (ICCEAI)*, Shijiazhuang, 22-24 July 2022, 586-589. <https://doi.org/10.1109/ICCEAI55464.2022.00125>
- [12] Wang, H. (2022) A Bibliographic Study and Quantitative Analysis of Age-Related Macular Degeneration and Fundus Images. *Annals of Ophthalmology and Visual Sciences*, **5**, Article No. 1027.
- [13] Chen, Y., Li, C. and Wang, H. (2022) Big Data and Predictive Analytics for Business Intelligence: A Bibliographic Study (2000-2021). *Forecasting*, **4**, 767-786. <https://doi.org/10.3390/forecast4040042>
- [14] Wang, W. and Lu, C. (2020) Visualization Analysis of Big Data Research Based on Citespace. *Soft Computing*, **24**, 8173-8186. <https://doi.org/10.1007/s00500-019-04384-7>
- [15] Wang, H. and Zhou, R. (2022) Advanced Diagnosis Method Analysis of the Dry Eye Disease: A Bibliographic Study (2012-2022). *Clinical Medicine Frontiers*, **1**.
- [16] 赵勇, 徐文华, 陈继东, 左新河, 向楠, 陈如泉. 陈如泉从肝风论治甲状腺相关眼病眼睑退缩经验[J]. 河南中医, 2015, 35(10): 2337-2339.
- [17] 栾相佳, 张隽. 中西医结合治疗肝肾不足型非渗出性年龄相关性黄斑变性的疗效观察[J]. 黑龙江医学, 2014, 38(7): 785-786.
- [18] Li, Y., et al. (2022) Non-Neglectable Therapeutic Options for Age-Related Macular Degeneration: A Promising Perspective from Traditional Chinese Medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, **282**, Article ID: 114531.

- <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114531>
- [19] Xu, Q., *et al.* (2021) Network Differentiation: A Computational Method of Pathogenesis Diagnosis in Traditional Chinese Medicine Based on Systems Science. *Artificial Intelligence in Medicine*, **118**, Article ID: 102134. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2021.102134>
- [20] Xie, J., Li, Y., Wang, N., Xin, L., Fang, Y. and Liu, J. (2020) Feature Selection and Syndrome Classification for Rheumatoid Arthritis Patients with Traditional Chinese Medicine Treatment. *European Journal of Integrative Medicine*, **34**, Article ID: 101059. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101059>
- [21] Yang, J., *et al.* (2021) Artificial Intelligence in Ophthalmopathy and Ultra-Wide Field Image: A Survey. *Expert Systems with Applications*, **182**, Article ID: 115068. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2021.115068>
- [22] Rajpurkar, P., Chen, E., Banerjee, O. and Topol, E.J. (2022) AI in Health and Medicine. *Nature Medicine*, **28**, 31-38. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01614-0>