

本文引用: 李文娟, 谭涵宇, 时 健, 彭榆津, 彭清华, 彭 俊. 基于子午流注理论探讨昼夜节律对青光眼眼压节律紊乱的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(12): 2299-2303.

基于子午流注理论探讨昼夜节律对青光眼眼压节律紊乱的影响

李文娟^{1,2}, 谭涵宇^{1,2}, 时 健^{1,2}, 彭榆津^{1,2}, 彭清华^{1,2*}, 彭 俊^{1,3*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208;

3. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

〔摘要〕子午流注理论是中医时间医学的一部分, 它将一天 24 小时划分为十二时辰, 与人体十二脏腑的气血运行相结合, 体现了昼夜节律性。青光眼患者眼压的生理性波动与病理性波动均与脏腑、经络功能相关。眼压昼夜波动的形成机制涉及多因素调控, 包括生物钟、褪黑素水平以及内在光敏视网膜神经节细胞的功能。本文通过分析子午流注理论与昼夜节律的相关性, 探讨昼夜节律对青光眼眼压节律紊乱的影响, 并提出中医药治疗青光眼的新策略, 为青光眼的临床治疗提供新的视角和方法。

〔关键词〕青光眼; 子午流注; 昼夜节律; 择时治疗; 眼压; 节律紊乱

〔中图分类号〕R276.7

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.12.023

Effects of circadian rhythm on intraocular pressure rhythm disruption in glaucoma based on the theory of midnight-noon ebb-flow

LI Wenjuan^{1,2}, TAN Hanyu^{1,2}, SHI Jian^{1,2}, PENG Yujin^{1,2}, PENG Qinghua^{1,2*}, PENG Jun^{1,3*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Hunan Provincial Key Laboratory of Chinese

Medicine for the Prevention and Treatment of Eye, Ear, Nose and Throat Diseases, Changsha 410208, China;

3. The first Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

〔Abstract〕The theory of midnight-noon ebb-flow is a part of chronomedicine of Chinese medicine. It divides a 24-hour day into twelve two-hour periods, each corresponding to the qi and blood circulation of the twelve zang-fu organs in human body, reflecting the circadian rhythm. Both physiological and pathological fluctuations of intraocular pressure in glaucoma patients are related to the functions of zang-fu organs and meridians. The mechanism underlying the diurnal fluctuation in intraocular pressure involves multifactorial regulation, including the biological clock, melatonin levels, and the function of intrinsic photosensitive retinal ganglion cells. By analyzing the correlation between the theory of midnight-noon ebb-flow and the circadian rhythm, this article explores the effects of circadian rhythm on intraocular pressure rhythm disruption in glaucoma. It further proposes new strategies for treating glaucoma with Chinese medicine, providing novel perspectives and approaches for the clinical treatment of glaucoma.

〔Keywords〕glaucoma; midnight-noon ebb-flow; circadian rhythm; chronotherapy; intraocular pressure; rhythm disruption

青光眼是一组以视网膜神经纤维萎缩、视盘凹陷和视野缺损为特征的眼科疾病, 病理性高眼压是

其主要的危险因素之一。它是全世界最常见的导致不可逆失明的原因, 预计 2040 年全球青光眼人数将

〔收稿日期〕2024-07-22

〔基金项目〕国家自然科学基金面上项目(82274588); 湖南省自然科学基金项目(2024JJ6348); 湖南省中医药科研课题(B2023093, D2022045); 湖南中医药大学揭榜挂帅科研项目(2022XJJ003); 湖南中医药大学本科生科研创新基金项目(2023BKS165); 湖南中医药大学本科生科研创新基金项目(2023BKS166)。

〔通信作者〕* 彭 俊, 男, 博士, 助理研究员, E-mail: 154451101@qq.com; 彭清华, 男, 博士, 二级教授, 博士研究生导师, E-mail: pqh410007@126.com。

增加至 1.118 亿^[1]。眼压(intraocular pressure, IOP)是眼球内容物作用于眼球壁及内容物之间相互作用的压力,眼压与眼球内容物、眼内血流量、房水的改变有关。其中,房水循环的动态平衡最直接影响眼压的稳定性^[2]。眼压在生理情况下并非固定不变,受到很多因素影响,如进食、饮水、运动、血压、血糖、激素水平波动、年龄、屈光度等,并有明显的昼夜变化节律。昼夜节律是指地球上的生物根据昼夜的明暗周期调整生理活动和行为,包括睡眠、体温、激素水平、注意力以及活动性等^[3]。在昼夜节律变化中,“子午流注”调节人体脏腑气血开阖,与现代医学中的生物钟学说机制类似。

本文基于子午流注理论,从人体昼夜节律角度出发,探讨人体气、血、阴阳的昼夜变化规律,阐述青光眼眼压变化与昼夜节律紊乱之间的关系,以期为其临床辨证施治提供新的思路。

1 子午流注理论与昼夜节律

《灵枢·岁露论》云:“人与天地相参也,与日月相应也。”子午流注理论则是从《黄帝内经》中“天人合一”的理论基础上发展而来,指导人们养生、预防疾病,以及辅助医生临床诊断与治疗疾病,是世界上最早研究和运用人体节律的时间治疗学,被称为“中医时间医学”。子午,具有时辰、阴阳、方位等含义。子时为阴之极,阴极生阳;午时为阳之极,阳极生阴。以子时、午时为阴阳消长的界限,阐述经气流注,分纳脏腑,如江河之川流不息,故为“子午流注”。该理论将一天 24 小时划分为十二时辰,对应十二地支,与人体十二脏腑的气血运行结合,在一天十二时辰之中人体气血首尾相衔的循环流注,并按照十二时辰中阴阳的盛衰变化而呈现出相应的盛衰变化。

昼夜节律一词起源于拉丁语 *circa diem*, 指大多数生物可预测环境日变化,包括光线、温度和食物的可获得性,以达到最佳的健康状态^[4]。昼夜节律调控的输入系统包括授时因子以及授时因子信号的传递。目前,已知的授时因子包括光^[5]、温度^[6]、食物^[7]、运动和机械感官刺激等,这些授时因子可作用于中央生物钟或直接作用于外周组织来引导昼夜节律。光线是生物钟最重要的授时因子,眼作为哺乳动物的光感受器,接收外界的明暗光线,由视网膜内在光敏视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs)将光信号转化,通过视网膜经下丘脑束传递至下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN),SCN 通过神经和激素信号将

生物节律信号输出,从而协调大脑的其他区域和全身的周围组织,参与调节全身昼夜节律^[8]。2017 年,诺贝尔生理学或医学奖颁发给了 3 位美国科学家:杰弗里·霍尔(Jeffrey C. Hall)、迈克尔·罗斯巴什(Michael Rosbash)和迈克尔·扬(Michael W. Young),以表彰他们在“发现了调控昼夜节律的分子机制”方面的杰出贡献。这项荣誉的颁发不仅表明昼夜节律研究取得了突破性的进展,也印证了昼夜节律对于人体生命健康与疾病具有无可比拟的重要性。

现代医学中关于人体昼夜节律的研究,为子午流注理论的客观性提供了科学依据^[9]。时钟基因的转录和翻译所形成的反馈回路类似于人体的阴阳-气血循环模式^[10]。其中,昼夜节律是持续 24 小时的内源性循环,并且横向于各种生物,例如动物、植物、真菌和细菌^[11]。子午流注理论在调节昼夜节律方面起主导作用,同时也在指导饮食营养、睡眠健康和治未病方面发挥着重要作用。

2 青光眼的异常生物节律

睡眠-觉醒周期是最显著的昼夜节律表达,近年来越来越多研究证实青光眼患者有不同程度的睡眠障碍。GRACITELLI 等^[12]通过观察 45 例中青年受试者的睡眠情况发现,与健康对照组相比,原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)患者有较为明显的睡眠障碍,主要表现为睡眠时间缩短、睡眠效率降低,且这种睡眠障碍与 ipRGCs 介导的瞳孔光反射呈负相关。还有研究表明,青光眼患者眼压存在昼夜节律相移,并与睡眠结构保持相关^[13]。光对情绪也具有调节作用,生物节律紊乱常伴发情绪障碍,故青光眼患者心理状态的改变不容忽视。既往研究调查发现,我国 POAG 患者焦虑、抑郁阳性率为 40.0%~53.3%^[14-15]。多项关于焦虑或抑郁与青光眼之间关联的研究也表明,焦虑、抑郁等负面情绪已成为青光眼的发病因素,且其心理障碍本身会增加青光眼病程进展的风险^[16-18]。

《素问·金匱真言论篇》曰:“平旦至日中,天之阳,阳中之阳也。日中至黄昏,天之阳,阳中之阴也。合夜至鸡鸣,天之阴,阴中之阴也。鸡鸣至平旦,天之阴,阴中之阳也,故人亦应之。”可见人体阴阳的动态平衡是与自然界中阴阳变化相呼应的,阴阳气机在人体中按照昼夜变化规律形成周期循环运行。子为阴极,阴极则阳生;子时至卯时为阳气从收敛状态逐渐升发,卯时至午时为阳气渐盛、阴气渐衰阶段;午时为阳气最盛之时,阳极则阴生,阴气逐渐增长;午

时至酉时为阴气渐生阶段,酉时至子时为阴气渐盛之时,阳气收敛、逐渐衰弱。节律变化在人体生物节律的生理方面可表现为白天是人体阳气最为旺盛的时候,但阴气较为衰弱,此时为人体工作劳动提供基础,而夜晚阳气衰弱、阴气旺盛,又为人体睡眠休息提供了条件。一旦动态平衡被打破,昼夜节律紊乱,睡眠周期不规律,阴阳气机升降失常,会引发情绪变化。研究发现,抑郁症患者的情绪症状往往会呈现出明显的昼夜节律变化,即早晨症状严重、晚间症状减轻的趋势,这种生物节律紊乱与眼压的昼夜波动模式相一致^[19]。

3 昼夜节律与青光眼眼压节律紊乱的关系

1904年,MASLENIKOW首次报道了眼压的日变化,之后研究者们开始关注眼压节律^[20]。研究结果显示,眼压在午后逐渐下降,下午5~7时最低,此阶段位于午时至酉时阶段,此为阳中之阴,阳气渐衰、阴气渐生,此时眼压缓慢下降;此后至午夜持续下降,为酉时到子时,此阶段为阴中之阴,阴气较盛、阳气渐衰,眼压持续下降,达到谷值;但又在夜间逐渐上升,子时为阴之极,阴极升阳,此后子时至卯时,此阶段为阴中之阳,为阳气渐升阶段,眼压随阳气之升发而增长,从较低水平逐渐上升;在早晨至中午之间达到峰值,此阶段为卯时至午时,为阳中之阳,阳气充盛,眼压维持于较高水平,甚至达到峰值,如此循环往复^[21-22]。研究发现,青光眼患者的24小时眼压波动节律与正常人相反,眼压峰值多出现在正午时分,而且白天眼压相对较高,无论是坐位还是卧位,青光眼的白天平均眼压均高于正常组^[23-24]。正常生理情况下,24小时眼压波动范围应小于8 mmHg,而青光眼患者眼压波动幅度是正常人的2~3倍,且视神经损伤程度越重,眼压波动幅度更大^[25]。这表明青光眼患者的眼压波动节律和正常人眼压波动节律不同,是一种病理性的眼压波动。

眼压昼夜波动的形成机制尚未完全明了,普遍认为这是人体多因素调控的结果,包括瞬目、眼球转动、体位、房水动力学、房水中蛋白水平、血浆中皮质类固醇水平和脑的调控,眼压的昼夜波动是生物钟昼夜节律的一种体现。下丘脑前部的视交叉上核被认为是主要的昼夜节律钟,是生物钟的关键调控点。同步人体的昼夜节律是通过“授时因子”串联的,这些授时因子包括温度、进食时间、光照、肌肉活动等,其中光照是最重要的“授时因子”^[26]。

褪黑素(melatonin, MT)在昼夜节律调控中起重

要作用^[27],眼压与血压在夜间的波动主要受此调控^[28]。有研究显示,褪黑素的昼夜波动规律与眼压波动保持一致,而青光眼患者褪黑素水平普遍降低。成龙^[29]通过控制光环境来观察新西兰幼兔昼夜节律改变对IOP及MT的作用,研究发现模型组(每天光照/黑暗时间为18 h/6 h)较正常光照组(12 h/12 h)视网膜以及外周血MT显著降低,且眼压波形紊乱失去正常节律,眼压节律相位推迟。

ipRGCs是视网膜一种特殊的感光细胞,它对生物节律、瞳孔调节等生理功能发挥关键作用,而高眼压可能是导致ipRGCs损伤的主要危险因素^[30-32]。一项研究分析,正常人视网膜和不同阶段青光眼患者视网膜中ipRGCs的表达模式,通过比较石蜡包埋的青光眼供体眼和年龄匹配的正常对照组视网膜中ipRGCs以及RGCs的总细胞计数来估计人体完整视网膜的ipRGCs密度(细胞计数/mm²),结果显示正常视网膜和轻度青光眼视网膜ipRGCs表达差异无统计学意义,但重度青光眼视网膜ipRGCs密度明显减少,剩余ipRGCs 75%出现视网膜内核层,该研究首次提出了重度青光眼患者视网膜神经节细胞层ipRGCs密度降低的组织学证据^[33]。此外,与夏季相比,冬季青光眼患者白天褪黑素浓度较高,夜间皮质醇浓度较低,且在冬季对照组中白天褪黑素水平与ipRGCs介导的瞳孔反应呈负相关;而对照组中神经激素水平无明显季节差异,与ipRGCs介导的瞳孔反应无相关性^[34]。因此,青光眼患者很大概率存在ipRGCs结构或功能的异常,但其具体机制尚待进一步探索。

4 基于“昼夜节律”理论探讨中医药治疗青光眼的新思路

在我国,择时服药有着悠久的历史,在中医学“因时制宜”的治疗原则中也是一个重要组成部分。《黄帝内经》提出了天地阴阳四时在治疗疾病中的重要性,根据五脏主时节律来确定治疗法则,或择时服药如五更服、临卧服等服药方案。如在《素问·六元正纪大论篇》中“用寒远寒,用凉远凉,用温远温,用热远热”,认为在寒冷季节用大寒药、炎热季节使用大热药必须要慎重,应该依据四时寒热对人体的影响用药。此外,《黄帝内经素问遗篇·刺法论》载有小金丹,服法为“每日望东(清晨太阳初出时)吸日华气一口,冰水下一丸,和气咽之,服十粒”。由于环境具有时辰节律,机体的活动随之发生变化,药物效应也具有时间属性,近似于昼夜节律性质。

中医学将房水归属于“神水”范畴,眼中之神水、神膏属于人体之津。神水清澈清莹,藏于眼内而不可见,输布于眼外则为润泽眼球表面的水液。神水禀受于五谷精微滋养,有赖于人体气血运化,其盛衰变化遵循人体气血盛衰,津液运化输布与全身各脏腑功能相关。中医学对眼与神水的认识,主要责之于肝、肾两脏。神水属津,津血同源,故神水的生成主要赖于五脏的涵养、六腑的运化。《审视瑶函·目为至宝论》指出:“真血者,即肝中升运于目,轻清之血,乃滋目经络之血。”肝主血,肝藏之血是滋养眼目的精微物质;肝主疏泄,具有调畅人体气机的功能,气机升降、出入有序,推动气血津液上输于目,肝之疏泄有度,则神水输布顺畅。脾主运化,输精于目,脾主升清,双目受清轻之气的滋养而能明视万物。肾主藏精,“眼之能视,精不可缺”。肝肾同源,肝木得肾水滋养,双眼方能维持视明功能。《素问·金匱真言论篇》曰:“东方青色,入通于肝,开窍于目,藏精于肝。”《素问·五脏生成篇》曰:“肝受血而能视。”《银海精微·序》曰:“焉有母子而能相离者哉!故肝肾之气充则精彩光明,肝肾之气乏则昏朦眩晕。”中医眼科对于青光眼等疾病的辨证论治中,也常辨证于肝、肾,如“青风内障”常见证型有肝郁化火、肝肾阴虚等。

依据昼夜阳气消长及脏腑主时规律,在脏腑气血旺盛时,择时用药补泻。肝为阴中之阳对应鸡鸣至平旦,肾为阴中之阴对应合夜至鸡鸣。鸡鸣至平旦为肝脏主时,阳气始升,此时应借自然升发之气疏肝理气。虚证患者须谨候病机,若是阴虚为主,多在空腹、食前服用最佳;若以气血亏虚为主,则应食后、睡前服用^[35]。王育良团队研究发现,基于中医阴阳钟理论采用择时用药的方式(10:00 给予补阳方,22:00 给予补阴方),在与模型组相同的光照模式下,中药组视网膜中 MT 表达高于模型组,其眼压节律与对照组相比相位提前,血液中 MT 昼夜含量波动和幼兔昼夜眼压波动与中医阴阳钟理论的昼夜机体阴阳消长规律存在一致性,该研究为中医阴阳钟理论在眼压节律机制研究中提供了方向^[36]。肖明等^[37]临床观察发现,闭角型青光眼患者的眼压于凌晨 1:00 开始出现昼夜眼压高峰,如果按照传统的给药时间用药,此时体内药物经过较长时间的代谢后,药物在体内的血药浓度很低;24:00 给药可尽快提高体内的血药浓度,使降眼压药物峰效应与昼夜眼压高峰相对应,这样有利于对昼夜高峰眼压的控制;6:00 给药是在眼压波动的再一个高峰前给予降眼压药,可及时降

低眼压,减少眼压升高后对视功能带来的损害;15:00 给药可维持白天有效的血药浓度。

5 讨论与展望

目前,高眼压仍是造成青光眼性视神经损害的唯一被确认的危险因素,控制眼压是治疗青光眼的较为主流的治疗方法^[38]。越来越多的证据提示,眼压波动也是青光眼疾病进展的重要因素之一,而子午流注理论与青光眼的昼夜节律息息相关,在临床诊断与治疗方面提出了新概念。目前,24 小时眼压测量与子午流注理论不谋而合,其可以更准确的反映患者的眼压波动水平,有效提高青光眼等相关疾病眼压的高峰及其波动的检出率,提高临床诊疗的正确率与效率^[39]。同时,可以依据 24 小时眼压的波动,通过不同的时间节点给药,进一步控制眼压的变化,减少眼压波动带来的视神经损伤。

本文从《黄帝内经》所论子午流注理论的角度出发,以昼夜节律为切入点,探讨了人体的昼夜节律反应于眼压的波动状态,表明了眼压生理性波动与病理性波动均与脏腑、经络功能相关。青光眼患者在出现病理性眼压波动时,影响因素较多,单一的微观物质无法解释,同时也不能通过单一的脏腑来辨证论治,而应该整体辨证、分经络辨证、分脏腑辨证来达到整体观念。通过研究眼压波动与子午流注的相关性,可以为中医诊治青光眼提供更多的理论依据,为临床用药提供新思路,有助于实现现代医学与中医学的相互补充和支持,推动中西医结合眼科学的发展。

参考文献

- [1] YAO F, PENG J J, ZHANG E D, et al. Pathologically high intraocular pressure disturbs normal iron homeostasis and leads to retinal ganglion cell ferroptosis in glaucoma[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2023, 30(1): 69–81.
- [2] VAN ZYL T, YAN W J, MCADAMS A, et al. Cell atlas of aqueous humor outflow pathways in eyes of humans and four model species provides insight into glaucoma pathogenesis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(19): 10339–10349.
- [3] RAMKISOENSING A, MEIJER J H. Synchronization of biological clock neurons by light and peripheral feedback systems promotes circadian rhythms and health[J]. *Frontiers in Neurology*, 2015, 6: 128.
- [4] WOELFLE M A, OUYANG Y, PHANVIHITSIRI K, et al. The adaptive value of circadian clocks: An experimental assessment in cyanobacteria[J]. *Current Biology*, 2004, 14(16): 1481–1486.
- [5] ITO C, TOMIOKA K. Heterogeneity of the peripheral circadian

- systems in *Drosophila melanogaster*: A review[J]. *Frontiers in Physiology*, 2016, 7: 8.
- [6] DUBOWY C, SEHGAL A. Circadian rhythms and sleep in *Drosophila melanogaster*[J]. *Genetics*, 2017, 205(4): 1373–1397.
- [7] DAMIOLA F, MINH N L, PREITNER N, et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus[J]. *Genes & Development*, 2000, 14(23): 2950–2961.
- [8] ALLADA R, BASS J. Circadian mechanisms in medicine[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 384(6): 550–561.
- [9] 丁琳琳, 张小娜, 熊振芳, 等. 子午流注理论下探讨昼夜节律紊乱与代谢功能的关系[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(10): 2470–2471.
- [10] 喻 灿, 李瀚旻, 崔金涛, 等. 从子午流注理论及肠道微生态分析五更泄[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(11): 69–71.
- [11] YOUNG M W, KAY S A. Time zones: A comparative genetics of circadian clocks[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2001, 2: 702–715.
- [12] GRACITELLI C P, DUQUE-CHICA G L, ROIZENBLATT M, et al. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell activity is associated with decreased sleep quality in patients with glaucoma[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(6): 1139–1148.
- [13] NOËL C, KABO A M, ROMANET J P, et al. Twenty-four-hour time course of intraocular pressure in healthy and glaucomatous Africans: Relation to sleep patterns[J]. *Ophthalmology*, 2001, 108(1): 139–144.
- [14] 仇雪梅, 范彩媚, 梁 瀛, 等. 原发性青光眼患者焦虑和抑郁及睡眠质量调查研究[J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(6): 1002–1005.
- [15] 马晓萍, 沈光林, 祁俏然, 等. 失眠、抑郁及焦虑心理状况与原发开角型青光眼的相关性[J]. *复旦学报(医学版)*, 2015, 42(5): 628–633.
- [16] SHIN D Y, JUNG K I, PARK H Y L, et al. The effect of anxiety and depression on progression of glaucoma[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 1769.
- [17] JUNG Y, HAN K, WANG S M, et al. Effect of depressive symptom and depressive disorder on glaucoma incidence in elderly[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 5888.
- [18] 李则女, 陈 胜. 青光眼与情绪障碍[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(3): 185–187.
- [19] OZBURN A R, PUROHIT K, PAREKH P K, et al. Functional implications of the CLOCK 3111T/C single-nucleotide polymorphism[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2016, 7: 67.
- [20] DAVID S. Adler's textbook of ophthalmology[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 1970, 70: 154–155.
- [21] SUGAR H S. Glaucoma[J]. *The British Journal of Ophthalmology*, 1964, 48(9): 513.
- [22] CLARK W. Symposium on glaucoma[J]. *British Medical Journal*, 1972, 2: 66.
- [23] GAUTAM N, KAUR S, KAUSHIK S, et al. Postural and diurnal fluctuations in intraocular pressure across the spectrum of glaucoma[J]. *The British Journal of Ophthalmology*, 2016, 100(4): 537–541.
- [24] BHARTIYA S, ICHHPUJANI P. Diurnal intraocular pressure fluctuation in eyes with angle-closure[J]. *Journal of Current Glaucoma Practice*, 2015, 9(1): 20–23.
- [25] KAUFMAN P L. Diurnal fluctuation of intraocular pressure[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(14): 6427.
- [26] TÄHKÄMÖ L, PARTONEN T, PESONEN A K. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm[J]. *Chronobiology International*, 2019, 36(2): 151–170.
- [27] MCGRADY N R, MINTON A Z, STANKOWSKA D L, et al. Upregulation of the endothelin A (ETA) receptor and its association with neurodegeneration in a rodent model of glaucoma[J]. *BMC Neuroscience*, 2017, 18(1): 27.
- [28] MARTÍNEZ-ÁGUILA A, MARTÍN-GIL A, CARPENA-TORRES C, et al. Influence of circadian rhythm in the eye: Significance of melatonin in glaucoma[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3): 340.
- [29] 成 龙. 昼夜节律改变对兔眼压和褪黑素的影响及与中医阴阳钟理论的相关性研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [30] GÜLER A D, ECKER J L, LALL G S, et al. Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision[J]. *Nature*, 2008, 453(7191): 102–105.
- [31] SEMO M, LUPI D, PEIRSON S N, et al. Light-induced c-fos in melanopsin retinal ganglion cells of young and aged rodless/coneless (rd/rd Cl) mice[J]. *The European Journal of Neuroscience*, 2003, 18(11): 3007–3017.
- [32] SEKARAN S, FOSTER R G, LUCAS R J, et al. Calcium imaging reveals a network of intrinsically light-sensitive inner-retinal neurons[J]. *Current Biology*, 2003, 13(15): 1290–1298.
- [33] OBARA E A, HANNIBAL J, HEEGAARD S, et al. Loss of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in severely staged glaucoma patients[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(11): 4661–4667.
- [34] GUBIN D, WEINERT D. Melatonin, circadian rhythms and glaucoma: Current perspective[J]. *Neural Regeneration Research*, 2022, 17(8): 1759–1760.
- [35] 王亚旭. 金元四大家择时用药经验和思想文献整理研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [36] 柏玉洁, 王育良. 人工光环境对大鼠眼压的影响及应用中医阴阳钟理论进行干预的实验研究[J]. *中国中医眼科杂志*, 2011, 21(6): 312–315.
- [37] 肖 明, 孙兴怀, 孟樊荣, 等. 原发性开角型青光眼与正常眼24小时眼压波动规律[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(7): 441–444.
- [38] FANG Z B, WANG X L, QIU S Y, et al. 24-h intraocular pressure patterns measured by Icare PRO rebound in habitual position of open-angle glaucoma eyes[J]. *Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, 2021, 259(8): 2327–2335.
- [39] 刘娟娟, 李 满, 牟章兵, 等. 24小时眼压监测对原发性开角型青光眼的诊断价值[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(6): 646–650.