中药活性成分防治老年性黄斑变性的作用及其新型眼部递送制剂研究进展Δ

朱雅迪[1*]，李　维[2]，李淑瑶[3]，李寒梅[4]，邹　亮[4#]（1.成都大学药学院，成都　610106；2.成都大学基础医学院，成都　610106；3.成都中医药大学药学院，成都　611137；4.成都大学食品与生物工程学院，成都　610106）

中图分类号　R285；R943　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）19-2432-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.19.19

摘　要　老年性黄斑变性（SMD）是一种造成老年人视力损伤的眼部黄斑区退行性疾病，发病率较高，是目前国内外眼科疾病治疗研究的重点和难点。本文对防治SMD的常用中药活性成分及其新型眼部递送制剂进行综述，结果显示，许多中药活性成分可通过抗氧化、抗衰老、抗凋亡、抗炎等多种途径抑制SMD的病情进展。但由于大多数中药活性成分具有溶解度低、化学性质不稳定以及难以克服眼部屏障等缺点，严重阻碍了其在治疗SMD中的临床应用。以脂质体、固体脂质纳米粒、微乳/纳米乳、原位凝胶等为代表的新型制剂在眼部药物递送方面具有良好的应用前景。

关键词　老年性黄斑变性；中药活性成分；氧化应激；炎症；纳米制剂

Effects of active ingredients of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of senile macular degeneration and the research progress of its ocular new drug delivery preparations

ZHU Yadi[1], LI Wei[2], LI Shuyao[3], LI Hanmei[4], ZOU Liang[4]（1. College of Pharmacy, Chengdu University, Chengdu 610106, China; 2. College of Basic Medical Sciences, Chengdu University, Chengdu 610106, China; 3. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 4. College of Food and Biological Engineering, Chengdu University, Chengdu 610106, China）

ABSTRACT　Senile macular degeneration (SMD) is a degenerative disease of the macular region of the eye that causes visual impairment in older people worldwide. It is the focus and difficulty of the treatment of ophthalmic diseases at home and abroad. This paper reviewed traditional Chinese medicine (TCM) active ingredients for the treatment and prevention of SMD, and its new ocular delivery preparations. Studies have shown that many active ingredients of TCM can inhibit the progression of SMD through various ways such as anti-oxidation, solid lipid nanoparticles, microemulsions/nanoemulsions, in-situ gel, etc. However, due to the low solubility, chemical instability and difficulty in overcoming the eye barrier of most TCM active ingredients, their clinical application in the treatment of SMD is seriously hindered. New preparations, such as liposomes, solid lipid nanoparticles, microemulsion/nanoemulsion, in situ gels, have good application prospects in ocular drug delivery.

KEYWORDS　senile macular degeneration; active ingredients of traditional Chinese medicine; oxidative stress; inflammation; nano preparation

老年性黄斑变性（senile macular degeneration，SMD），又称为年龄相关性黄斑变性，是一种由视网膜色素上皮细胞（retinal pigment epithelium，RPE）和视网膜退行性病变引起的慢性眼底疾病，已成为全球中老年人不可逆失明的主要原因，其发病率随着年龄的增长而迅速提升[1-2]。据报道，全球SMD患病率约为3%，预计到2040年全球将近有2.88亿人患有SMD[3]。开发安全、有效的治疗SMD的方法是当前的研究热点。目前，临床上SMD的治疗手段主要是通过玻璃体内注射以血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）为靶点的抗血管生成药物，如雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普等。该方案可有效改善SMD患者的黄斑水肿，减轻视网膜血管渗漏，从而阻止患者视力恶化，缓解SMD病情发展。但是，这些抗血管生成药物价格高昂，且需频繁地采用玻璃体内注射给药，患者顺应性差，同时易引

Δ **基金项目**　国家自然科学基金面上项目（No.82274372）；四川省中央引导地方科技发展专项（No.2022ZYD0083）；四川省自然科学基金（青年基金）项目（No.2023NSFSC1785）

* **第一作者**　硕士研究生。研究方向：中药活性成分纳米递送系统。E-mail：2430589609@qq.com

\# **通信作者**　教授，硕士生导师，博士。研究方向：中药新制剂与药代动力学、药食同源植物资源开发利用。电话：028-84616029。E-mail：zouliangcdu@126.com

起感染、出血和血管栓塞等严重并发症，在一定程度上限制了其临床应用。

中医药作为中华民族的瑰宝，具有多靶点、多层次的疾病整体治疗特色，在眼科疾病的治疗中具有独特的优势与潜力。尤其是一些中药活性成分，如川芎嗪、槲皮素等，具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等多种药理作用，可用于控制SMD的疾病进展。但一些中药活性成分具有溶解度低、化学性质不稳定以及难以克服眼部屏障等缺点，阻碍了其在治疗SMD中的应用。利用新型药物递送系统提升中药活性成分的眼部递送效率，是提高其抗SMD疗效的关键，也是促进中药现代化的重要环节。由此，本文通过梳理、总结相关文献，对防治SMD的中药活性成分和其眼部新型给药制剂进行较为全面的总结和介绍，以期为中医药治疗SMD提供研究思路和理论支持。

1　临床对SMD的认识

临床上，根据眼底形态和病症，SMD可分为干性（萎缩型）和湿性（渗出型）。其中，干性SMD的发病可能与补体途径激活、RPE功能障碍、感光细胞受损等有关[4－5]；湿性SMD的发病则主要是由于RPE老化，以及相应的免疫反应促使血管内皮形成，进而形成脉络膜新生血管（choroidal neovascularization，CNV），最终干扰视网膜功能[6]。在中医学上，尚无与SMD直接对应的病证名称，从其不同时期的病理特点来看，可归入“视瞻昏渺”“视直如曲”“暴盲”等眼病范畴[7]。SMD的中医临床特点是与精、气、血亏损相关，其中肾、脾、肝3个方面的问题最为突出[8]。《审视瑶函》记载“有神劳，有血少，有元气弱，有元精亏而昏眇者”，说明肾元亏虚、肝肾亏虚及脾胃气虚者易视物昏蒙不清，属“视瞻昏渺”，符合干性SMD的病症[9]。而在湿性SMD中，由黄斑区渗出性水肿而导致的视觉扭曲属“视直如曲”，而由黄斑区新生血管膜出血而导致的视力降低属“暴盲”。这充分反映出中医学在SMD疾病治疗中的分期论治。

2　中药复方及活性成分在治疗SMD中的应用

2.1　治疗SMD的中药复方

利用传统中药汤剂治疗SMD具有悠久的历史，且疗效确切。中医治疗SMD，讲求辨证论治。干性SMD与老年人肾、脾、肝脏的精、气、血亏损密切相关，因此，中医对干性SMD多以益肾填精、健脾养肝施治；又因脏腑阴虚血少，从而使患者眼底多处于缺血、缺氧状态，故常伴有益气活血之法以辅助治疗。养血益睛汤是干性SMD治疗的经验方，由生黄芪30 g，当归、生山楂、葛根、炒白芍、石斛、熟地黄各15 g，麸炒苍术12 g，枸杞子、菟丝子、川芎、补骨脂、红参各9 g组成，对早期干性SMD有较好的疗效，能明显降低患者黄斑区病变的严重程度，提高患者的视觉质量[10]。湿性SMD主要是由于先天禀赋不足或脏腑虚损导致的脾肾两虚、痰湿化热、肝郁火旺所致，临床治疗应以健脾滋肾、疏肝明目为主。经验方健脾滋肾复明汤常用于治疗湿性SMD，该方含黄芪30 g，白术、熟地、川芎、山茱萸、香附、当归、菟丝子、芜蔚子各12 g，生甘草3 g，郁金、五味子各6 g，可有效缓解湿性SMD患者的临床症状，提高视力[10]。同时，与常规西医治疗方案（口服维生素C和维生素E软胶囊）相比，健脾滋肾复明汤显现出更好的疗效[11]。

2.2　具有抗SMD作用的中药活性成分

传统中药汤剂在治疗SMD中显示出独特的效果和优势，研究者利用现代科学技术对其成分和作用机制进行了深入的探索，发现了一系列具有防治SMD作用的生物活性成分，如姜黄素（curcumin）、槲皮素（quercetin）、川芎嗪（tetramethylpyrazine）和黄芪甲苷（astragaloside A）等。这些活性成分可通过抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡、抗细胞衰老等多种途径阻碍SMD的疾病进展，起到预防和治疗SMD的作用。

SMD的发病与氧化应激有关。而现有研究表明，姜黄素作为从姜科植物姜黄的干燥根茎中提取出的一种多酚类有效成分，可以减少活性氧的生成，降低肿瘤坏死因子α、白细胞介素6水平，并通过激活核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/血红素加氧酶1信号通路，参与胞外信号调节激酶通路的调节，保护RPE免受氧化应激引起的损伤，进而发挥抗SMD的作用[12]。

槲皮素是一种天然的黄酮类有效成分，其黄酮苷元能够有效抑制炎症信号通路，改善细胞膜的完整性，保证线粒体的正常生理功能，保护人视网膜色素上皮细胞ARPE-19免受炎症因子造成的伤害[13－14]。

川芎嗪是一种广泛存在于传统中药川芎中的生物碱吡嗪类有效成分，其治疗SMD的作用机制主要是抑制血管内皮细胞的增殖、迁移和黏附过程，阻止CNV的形成[15]。此外，有研究表明，川芎嗪可以特异性地增加视网膜和脉络膜血流量，改善细胞微环境，调节促血管生成细胞因子和抗血管生成细胞因子之间的平衡，从而改变血管生成的过程，实现抗SMD的作用[16]。在体外实验中，川芎嗪可发挥抗氧化作用，保护视网膜细胞免受高剂量过氧化氢诱导的毒性反应。此外，川芎嗪还能显著抑制激光诱导的人脐静脉内皮细胞增殖及实验性CNV生成[17－18]。由此可见，川芎嗪有望成为一种极具前景的抗SMD候选药物。

黄芪甲苷是一种存在于中药黄芪中的四环三萜皂

苷类活性成分，可以通过激活胞内磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路调控Nrf2、上调抗氧化过氧化物酶活性、减轻氧化应激和减少细胞凋亡等途径，保护ARPE-19细胞免受炎症反应的损伤[19]。

除此以外，一些其他中药活性成分，如黄芩苷、白藜芦醇、人参皂苷等，也已被证实在治疗SMD方面具有一定的潜力[20—22]。

3 含中药活性成分的新型眼用制剂

中药活性成分是中药复方制剂发挥作用的物质基础，其在治疗SMD方面具有多靶点、多通路协同调控的优势。但是，一些中药活性成分（如姜黄素、槲皮素等）具有溶解度低、稳定性差、选择性差或难以通过血-视网膜屏障等缺点，使其口服生物利用度较低、眼部治疗效果有限，严重制约了其在治疗SMD中的应用[23—24]。目前，眼部给药的主要途径包括局部滴眼、玻璃体内注射等。其中，局部滴眼是一种非侵入性的给药方式，具有便捷性和无损性，是眼部给药的首选方式。但采用局部滴眼方式时，药物难以通过泪液、角膜、结膜等众多眼部屏障，生物利用度较低，尚不足5%[25]。玻璃体内注射是治疗眼后段疾病的主要给药方式，能够将药物直接递送于玻璃体腔，实现局部高浓度分布；但是，玻璃体内注射也具有侵入性且操作复杂，严重制约了其临床应用[26]。因此，研究人员致力于开发新型眼用制剂以增加药物在眼表的滞留时间，增强药物的眼内渗透性，提高药物的眼部递送效率及安全性等。目前，以脂质体、纳米粒、乳剂、凝胶等为代表的新型制剂在眼部药物递送方面具有良好的应用前景。

3.1 脂质体

脂质体是一种类似于生物膜的类脂双层超微囊泡，是一种优良的纳米载体，具有良好的亲水疏水性和生物相容性，因此被认为是一种理想的眼用药物递送系统；除此之外，在脂质体中加入少量表面活性剂可形成柔性脂质体，使其具有高度变形性，可更好地跨越各种生物屏障，有利于增加制剂在眼表的渗透性。Gu等[27]开发了基于三甲基壳聚糖的柔性脂质体（TMC-Lipo），用于递送白藜芦醇治疗视网膜疾病。该研究还构建了H_2O_2损伤的ARPE-19细胞模型，利用JC-1法检测线粒体膜电位的变化，探讨TMC-Lipo对细胞的影响。结果显示，该制剂能够显著减轻H_2O_2对ARPE-19细胞的损伤，并恢复线粒体膜电位。由此看出，TMC-Lipo可递送白藜芦醇至视网膜内，并发挥抗氧化作用，从而改善氧化应激所致的眼部损伤。Ashraf等[28]将制备好的黄芩苷脂质体与黄芩苷溶液通过结膜下注射给药，然后定时取样，对房水样本进行药代动力学研究，结果表明，脂质体能够提高黄芩苷的眼部生物利用度。Lai等[29]以PAMAMG为载体，制备了一种可同时负载小檗碱和大黄酚的复合脂质体。该载药复合脂质体在人角膜上皮细胞上具有良好的通透性，且对兔角膜上皮细胞具有明显的黏附作用。此外，该载药复合脂质体还对ARPE-19细胞及大鼠视网膜有显著的抗氧化损伤作用，为抗SMD的治疗提供了新的思路和依据。

3.2 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒是一种生物相容性很好的脂质基质，可以包裹亲脂和亲水性的药物，并能实现药物的持续释放和靶向递送。固体脂质纳米粒与眼部组织具有良好的亲和力，可以延长药物在角膜或结膜的滞留时间，增加药物的渗透性，从而提高药物在眼部的生物利用度[30]。Liu等[31]采用乳化超声法制备了黄芩苷固体脂质纳米粒，通过药物释放研究发现，与黄芩苷滴眼液相比，该固体脂质体纳米粒具有一定的缓释性能；通过兔离体角膜渗透实验显示，固体脂质纳米粒包裹黄芩苷后，可明显增加黄芩苷的角膜透过量，提高其药效，说明固体脂质纳米粒可作为提高黄芩苷眼部递送效率的载体。Li等[32]将microRNA-150与槲皮素共载包封于经天冬氨酸-甘氨酸-精氨酸肽修饰的固体脂质纳米粒中，用于改善SMD。结果显示，所制得的固体脂质纳米粒的平均粒径约200 nm；其在小鼠模型中表现出强大的眼底靶向和新生血管抑制能力，且不具有视网膜毒性，显示出良好的抗SMD效果。

3.3 微乳/纳米乳

微乳、纳米乳都属于乳剂范畴，均可用于眼部的局部药物递送，延长药物在角膜上皮细胞的滞留时间，促进角膜或结膜对药物的吸收，增强眼用制剂的生物利用度。近年来，有研究证实，中药活性成分柚皮素作为一种二氢黄酮类化合物在治疗SMD方面具有一定潜力[33]。由此，马钰[34]开发设计了柚皮素微乳新型眼部递送系统，并利用伪三元相图法优化了柚皮素微乳处方，与柚皮素混悬液相比，柚皮素微乳表现出更好的体外释放特性和离体角膜渗透性，显著提高了柚皮素的眼部递送效率。另有研究发现，盐酸小檗碱可通过抑制氧化应激缓解SMD，但其生物利用度低，限制了其临床应用[35]。基于此，李方琴[36]将盐酸小檗碱制成眼用纳米乳，并研究其对干性SMD模型小鼠的治疗效果。据苏木精-伊红（HE）染色实验显示，模型组小鼠的视网膜外核层（outer nuclear layer，ONL）结构改变，细胞核变成不规则形状，其ONL厚度较空白组显著变薄，细胞核数量显著减少（$P<0.01$）；给予低、中、高剂量盐酸小檗碱纳米乳后，小鼠的ONL细胞核数量均较模型组显著增加（$P<0.01$），细胞核之间的排列也更紧密，且上述作用有随剂量增加

而增强的趋势。许凯[37]制备了一种黄芪甲苷纳米乳眼用凝胶，考察了其对干性SMD模型大鼠的干预作用。据视网膜的TUNEL染色结果显示，黄芪甲苷纳米乳眼用凝胶组的视网膜细胞凋亡率显著低于七叶洋地黄双苷滴眼液组（$P<0.05$），显示出较好的抗SMD治疗前景。

3.4 原位凝胶

原位凝胶一般指以溶液状态给药后，由于受体内环境因素的影响，在用药部位发生相转变，由溶液状态转为凝胶状态的制剂。原位凝胶可延长药物在眼球表面的滞留时间，增加药物与黏膜组织的亲和力，使药物能充分发挥效果[38]。除此之外，原位凝胶眼部给药系统作为一种新型药物剂型，还能够实现持续、可控的释药，从而在给药周期内减少了给药频次，增强了患者的依从性[39]。原位凝胶常分为温度敏感型、离子敏感型、pH敏感型3类。目前，针对眼部用药递送使用最多的是温度敏感型和pH敏感型原位凝胶。何朝星等[40]开发了一种白藜芦醇纳米乳-pH敏感型原位凝胶复合给药系统。通过一系列实验证明，该复合给药系统在角膜和结膜的渗透性良好，并且可以将白藜芦醇成功递送并蓄积于眼后段，使其持续发挥抗SMD效果。Liu等[41]制作了一种同时载有川芎嗪和芍药苷的温度敏感型微乳凝胶系统，用于协同治疗SMD。该研究发现，单次玻璃体内注射后，荧光素眼底血管造影和脉络膜IB4染色结果均显示，协同给药制剂组对CNV的抑制作用显著强于游离组和单药制剂组，说明协同给药温度敏感型微乳凝胶系统具有较好的治疗SMD的前景。

含中药活性成分的新型眼用制剂及其在SMD中的应用如表1所示。

表1 含中药活性成分的新型眼用制剂及其在SMD中的应用

制剂	载体材料	中药活性成分	治疗效果	参考文献
脂质体	胆酸钠、胆固醇、蛋黄卵磷脂、三甲基壳聚糖	白藜芦醇	TMC-Lipo带正电荷，比普通柔性脂质体更容易传递至视网膜；可以缓解H_2O_2诱导的线粒体膜电位变化，并保护ARPE-19细胞免受损害	[27]
脂质体	磷脂酰胆碱、辛酸-癸酸聚乙二醇甘油酯、胆固醇、牛磺胆酸钠、甘胆酸钠、吐温60	黄芩苷	脂质体组的生物利用度是黄芩苷溶液组的4～5倍，且抗氧化效果显著增加	[28]
复合脂质体	亚麻酸、胆固醇、维生素E、十八胺、聚酰胺-胺树枝状聚合物	盐酸小檗碱、大黄酚	光诱导视网膜损伤后，载药复合脂质体对大鼠视网膜具有明显的抗氧化保护作用，与空白脂质体组形成鲜明对比；经载药复合脂质体处理的大鼠具有清晰的视网膜结构层，而空白脂质体组大鼠的ONL变薄，且细胞数量明显减少	[29]
固体脂质纳米粒	大豆磷脂、泊洛沙姆188、甘油三酯	黄芩苷	固体脂质纳米颗粒可延长药物释放时间并增强药物的表观渗透系数；黄芩苷固体脂质纳米粒的药-时曲线下面积是黄芩苷滴眼液的4倍	[31]
固体脂质纳米粒	肿瘤新生血管靶向肽、磷脂聚乙二醇马来酰亚胺、单硬脂酸甘油酯、胆固醇、大豆磷脂酰胆碱、双十八烷基二甲基溴化铵、microRNA-150	槲皮素	microRNA-150和槲皮素共负载的脂质纳米粒经玻璃体内注射后可有效抑制CNV生成，从而缓解SMD的病变	[32]
微乳	三乙酸甘油酸酯（油相）、Cremophor RH40、聚乙二醇400、吐温80、水	柚皮素	通过抑制促血管生长因子VEGF-A和基质金属蛋白酶14发挥抗角膜新生血管作用；0.5%的柚皮素微乳抗角膜新生血管效果与地塞米松滴眼液相当	[34]
纳米乳	辛癸酸甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯、聚氧乙烯（35）蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯400	盐酸小檗碱	盐酸小檗碱纳米乳可改善ONL的扭曲形变，增加ONL细胞核数量，缓解RPE凋亡，从而起到干预干性SMD模型小鼠的作用	[36]
原位凝胶	肉豆蔻酸异丙酯、中链甘油三酯、油酸、三乙酸甘油酯、蓖麻油、聚山梨酯80、聚山梨酯20、聚氧乙烯蓖麻油、聚乙二醇40氢化蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油	白藜芦醇	白藜芦醇纳米乳-pH敏感型原位凝胶具有良好的渗透性和缓释效果，对眼睛无刺激性，能够减少给药次数	[40]
原位凝胶	冰片、聚乙二醇、月桂酸、胆固醇、聚乙二醇硬脂酸酯、油酸聚乙二醇甘油酯	川芎嗪、芍药苷	该制剂经单次玻璃体内注射后可显著抑制CNV的形成，并减轻氧化应激诱导的损伤	[41]

4 结语

随着对SMD发病机制的深入探究，研究者发现该病是由RPE自噬功能障碍、视网膜细胞凋亡、氧化应激、免疫炎症反应等多种发病机制共同作用导致的结果。由于中药活性成分具有多靶点、多通路协同调控的优势，可以通过抗氧化、抗血管生成、抗炎等多种药理作用防治SMD，因而被广泛地用于抗SMD研究。但是，许多中药活性成分的理化性质缺陷和眼部屏障对药物递送的阻碍作用，显著降低了药物在眼部的生物利用度。近年来，有大量的关于中药活性成分眼部递送的报道，这些新型眼用制剂有的能够实现药物在眼部病灶部位的靶向递送，有的能延长药物在眼表的滞留时间，显著提高了药物在眼内的递送效率，在眼部疾病治疗中显现出良好的应用前景。然而，迄今为止，尚未见已上市并能有效用于眼科疾病的中药活性成分制剂，开发新的安全、有效的中药活性成分眼部递送制剂仍然是众多研究者重点关注和努力攻克的课题。另外，尽管现有研究证实多种中药活性成分在治疗SMD方面具有较好的效果，但仍需进一步研究以全面揭示其作用机制和临床疗效，并对中药活性成分新型纳米递送载体在眼部疾病中的应用进行更多挖掘。

参考文献

[1] 欧阳灵艺，邢怡桥. 抗VEGF药物在湿性年龄相关性黄斑变性中的应用进展[J]. 国际眼科杂志，2020，20（1）：74-78.
OUYANG L Y，XING Y Q. Current advance in the application of anti-vascular endothelial growth factor drugs in wet age-related macular degeneration[J]. Int Eye Sci，2020，20（1）：74-78.

[2] 李晓宇，梁丽娜，高云，等. 明睛颗粒联合雷珠单抗对湿性年龄相关性黄斑变性纤维血管膜纤维化相关蛋白表达的影响[J]. 天津中医药大学学报，2024，43（2）：130-137.
LI X Y，LIANG L N，GAO Y，et al. Mingjing granules combined with leizumab on vascular membrane fibrosis

associated proteins in wet age-related macular degeneration[J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2024, 43(2): 130-137.

[3] WONG W L, SU X Y, LI X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Glob Health, 2014, 2(2): e106-e116.

[4] SREEKUMAR P G, REDDY S T, HINTON D R, et al. Mechanisms of RPE senescence and potential role of αB crystallin peptide as a senolytic agent in experimental SMD[J]. Exp Eye Res, 2022, 215: 108918.

[5] 张敬法,张宇萌,孙晓东. 干性年龄相关性黄斑变性发病机制及治疗[J]. 眼科新进展, 2022, 42(3): 169-178.
ZHANG J F, ZHANG Y M, SUN X D. Pathogenesis and treatment of dry age-related macular degeneration[J]. Recent Adv Ophthalmol, 2022, 42(3): 169-178.

[6] FLECKENSTEIN M, KEENAN TDL, GUYMER RH, et al. Age-related macular degeneration[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 31.

[7] 孟欢,金明. 年龄相关性黄斑变性的中医药研究进展[J]. 北京中医药, 2020, 39(8): 891-895.
MENG H, JIN M. Progress of traditional Chinese medicine research on age-related macular degeneration[J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2020, 39(8): 891-895.

[8] 裴超,韩学杰,冯俊. 中医药治疗年龄相关性黄斑变性研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(8): 1561-1564.
PEI C, HAN X J, FENG J. Research progress in the treatment of age-related macular degeneration with traditional Chinese medicine[J]. World J Integr Tradit West Med, 2020, 15(8): 1561-1564.

[9] 于方海. 杞黄颗粒及枸杞多糖对RPE细胞自噬功能影响效果研究[D]. 天津:天津中医药大学, 2023.
YU F H. Effects of Qihuang granules and *Lycium barbarum* polysaccharide on autophagy of RPE cells[D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2023.

[10] 王龙龙,刘蓓蓓. 养血益睛汤治疗早期干性年龄相关性黄斑变性疗效观察[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(5): 24-27.
WANG L L, LIU B B. Clinical effect of Yangxue yijing decoction in treatment of early-stage dry age-related macular degeneration[J]. J Anhui Univ Chin Med, 2021, 40(5): 24-27.

[11] 张巧玲,王军敬,茹祥艳. 健脾滋肾复明汤治疗湿性老年性黄斑变性的疗效探析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(2): 46-48.
ZHANG Q L, WANG J J, RU X Y. Therapeutic effect of Jianpi zishen fuming decoction on wet age-related macular degeneration[J]. Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 30(2): 46-48.

[12] ZHU W, WU Y, MENG Y F, et al. Effect of curcumin on aging retinal pigment epithelial cells[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 5337-5344.

[13] HYTTI M, PIIPPO N, SALMINEN A, et al. Quercetin alleviates 4-hydroxynonenal-induced cytotoxicity and inflammation in ARPE-19 cells[J]. Exp Eye Res, 2015, 132: 208-215.

[14] ZHU Q, LIU M X, HE Y X, et al. Quercetin protect cigarette smoke extracts induced inflammation and apoptosis in RPE cells[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2010-2015.

[15] 陈岚. 薯蓣皂苷元通过AKT/GSK-3β信号通路抑制内皮间质转化并减轻激光诱导小鼠的脉络膜新生血管形成[D]. 南京:南京中医药大学, 2023.
CHEN L. Diosgenin inhibits endothelial mesenchymal transition and reduces laser-induced choroidal neovascularization in mice through AKT/GSK-3β signaling pathway[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2023.

[16] SHEN Y, ZHUANG P, LIN B Q, et al. Effect of tetramethylpyrazine on RPE degeneration, choroidal blood flow and oxidative stress of RPE cells[J]. Int J Ophthalmol, 2010, 3(3): 205-210.

[17] YANG J N, CHEN J M, LUO L, et al. Tetramethylpyrazine protected photoreceptor cells of rats by modulating nuclear translocation of NF-kappa B[J]. Acta Pharmacol Sin, 2005, 26(7): 887-892.

[18] ZOU Y H, JIANG W, CHIOU G C Y. Effect of tetramethylpyrazine on rat experimental choroidal neovascularization *in vivo* and endothelial cell cultures *in vitro*[J]. Curr Eye Res, 2007, 32(1): 71-75.

[19] KOZLOWSKI M R, BOND K E, MANESH M N, et al. Inhibition of senescence in RPE cells by astragaloside Ⅳ: implications for treating SMD[J]. Investig Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(7): 178.

[20] SUN H J, JIN X M, XU J, et al. Baicalin alleviates age-related macular degeneration via miR-223/NLRP3-regulated pyroptosis[J]. Pharmacology, 2020, 105(1/2): 28-38.

[21] DELMAS D, CORNEBISE C, COURTAUT F, et al. New highlights of resveratrol: a review of properties against ocular diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1295.

[22] 金玫宏,崔俊,崔仁哲. 人参皂苷在年龄相关性黄斑变性中的作用研究进展[J]. 吉林医学, 2022, 43(7): 1961-1963.
JIN M H, CUI J, CUI R Z. Research progress on the role of ginsenoside in age-related macular degeneration[J].

Jilin Med J,2022,43(7):1961-1963.

[23] 陈宁. 鱼明胶-高酯果胶-姜黄素复合可食膜制备及工厂设计[D]. 南昌:南昌大学,2022.
CHEN N. Preparation and factory design of fish gelatin-high ester pectin-curcumin composite edible film[D]. Nanchang:Nanchang University,2022.

[24] 曾慧慧. 基于槲皮素的水凝胶/纳米递送系统的设计及应用研究[D]. 长沙:中南大学,2022.
ZENG H H. Design and application of hydrogel/nanodelivery system based on quercetin[D]. Changsha: Central South University,2022.

[25] 彭后平,孙丽萍,李晓林,等. 眼表局部给药的屏障及克服屏障的方法研究进展[J]. 药学进展,2021,45(11):835-847.
PENG H P,SUN L P,LI X L,et al. Progress of research on ocular barriers of topical drug delivery and strategies to overcome the barriers[J]. Prog Pharm Sci,2021,45(11):835-847.

[26] BONILLA L, ESPINA M, SEVERINO P, et al. Lipid nanoparticles for the posterior eye segment[J]. Pharmaceutics,2021,14(1):90.

[27] GU H, CHEN P, LIU X, et al. Trimethylated chitosan-coated flexible liposomes with resveratrol for topical drug delivery to reduce blue-light-induced retinal damage[J]. Int J Biol Macromol,2023,252:126480.

[28] ASHRAF O,NASR M,NEBSEN M,et al. *In vitro* stabilization and *in vivo* improvement of ocular pharmacokinetics of the multi-therapeutic agent baicalin:delineating the most suitable vesicular systems[J]. Int J Pharm,2018,539(1/2):83-94.

[29] LAI S S,WEI Y Y,WU Q W,et al. Liposomes for effective drug delivery to the ocular posterior chamber[J]. J Nanobiotechnology,2019,17(1):64.

[30] EID H M, ELKOMY M H, EL MENSHAWE S F, et al. Development, optimization, and *in vitro/in vivo* characterization of enhanced lipid nanoparticles for ocular delivery of ofloxacin:the influence of pegylation and chitosan coating[J]. AAPS PharmSciTech,2019,20(5):183.

[31] LIU Z D,ZHANG X H,WU H Y,et al. Preparation and evaluation of solid lipid nanoparticles of baicalin for ocular drug delivery system *in vitro* and *in vivo*[J]. Drug Dev Ind Pharm,2011,37(4):475-481.

[32] LI W, CHEN L, GU Z W, et al. Co-delivery of microRNA-150 and quercetin by lipid nanoparticles (LNPs) for the targeted treatment of age-related macular degeneration (AMD)[J]. J Control Release,2023,355:358-370.

[33] 陈文培. 柚皮素防治干性年龄相关性黄斑变性的作用及机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2019.
CHEN W P. Study on the effect and mechanism of naringin in preventing and treating dry age-related macular degeneration[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine,2019.

[34] 马钰. 眼用柚皮素微乳的制备及其抗小鼠角膜新生血管的研究[D]. 郑州:河南中医药大学,2022.
MA Y. Preparation of naringin microemulsion for eye and its anti-corneal neovascularization in mice[D]. Zhengzhou:Henan University of Chinese Medicine,2022.

[35] SONG D L,SONG J T,WANG C G,et al. Berberine protects against light-induced photoreceptor degeneration in the mouse retina[J]. Exp Eye Res,2016,145:1-9.

[36] 李方琴. 盐酸小檗碱纳米乳的制备及对干性SMD模型小鼠的作用研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2023.
LI F Q. Preparation of berberine hydrochloride nanoemulsion and its effect on dry SMD model mice[D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine,2023.

[37] 许凯. 黄芪甲苷纳米乳眼用凝胶对实验性大鼠干性年龄相关性黄斑变性的作用研究[D]. 北京:中国中医科学院,2018.
XU K. Effect of astragaloside Ⅳ nanoemulsion ophthalmic gel on experimental dry age-related macular degeneration in rats[D]. Beijing:China Academy of Chinese Medical Sciences,2018.

[38] BHATTACHARJEE A, DAS P J, ADHIKARI P, et al. Novel drug delivery systems for ocular therapy:with special reference to liposomal ocular delivery[J]. Eur J Ophthalmol,2019,29(1):113-126.

[39] 李秀敏,汤湛,王俏. 眼部给药系统的研究进展[J]. 中国现代应用药学,2021,38(18):2296-2304.
LI X M,TANG Z,WANG Q. Research progress on ophthalmic drug delivery systems[J]. Chin J Mod Appl Pharm,2021,38(18):2296-2304.

[40] 何朝星,王欣,高淑颖,等. 白藜芦醇眼用纳米乳-离子敏感型原位凝胶的制备与质量评价[J]. 中国药学杂志,2022,57(2):124-131.
HE C X,WANG X,GAO S Y,et al. Preparation and quality evaluation of resveratrol ophthalmic nanoemulsion-ion sensitive in situ gel[J]. Chin Pharm J, 2022, 57(2): 124-131.

[41] LIU C Y,SU W T,JIANG X,et al. A sustainable retinal drug co-delivery for boosting therapeutic efficacy in wSMD:unveiling multifaceted evidence and synergistic mechanisms[J]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(14): e2303659.

(收稿日期:2024-03-18 修回日期:2024-08-27)
(编辑:胡晓霖)