

治疗老年黄斑变性病的药物制剂概述

杜茂波¹, 刘淑芝^{1*}, 许凯², 梁丽娜², 何爱萍¹, 姚瑶¹, 刘亚梅¹

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;

2. 中国中医科学院 眼科医院, 北京 100040)

[摘要] 对治疗老年黄斑变性病的药物制剂进行综述。介绍了老年黄斑变性病国内外发病的情况, 治疗所使用的药物的剂型情况以及治疗老年黄斑变性病的药物未来研究开发的方向。老年黄斑变性病是全球第三大致盲性疾病, 其发病增长率为 6.62%。传统药物多是口服而起到全身作用的制剂, 新型药物多为局部给药制剂。中医药在治疗老年黄斑变性病方面具有一定的优势, 如能与新型制剂技术相结合开发一些局部给药制剂, 未来发展前景良好。

[关键词] 老年黄斑变性病; 制剂形式; 眼科; 中医药

DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20170121.007

Summarize drug dosage forms in treatment of age-related macular degeneration disease

DU Mao-bo¹, LIU Shu-zhi^{1*}, XU Kai², LIANG Li-na², HE Ai-ping¹, YAO Yao¹, LIU Ya-mei¹

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China)

[Abstract] In this review, the authors summarized the drugs in treatment of the age-related macular degeneration (AMD or ARMD), including the pathogenesis of the age-related macular degeneration at home and abroad, dosage forms used in the treatment, and the drugs research and development directions in the future. AMD disease is the third largest blinding diseases all over the world, with an incidence of 6.62%. The dosage form of the traditional medicine is mostly oral formulations, playing a role in body, while the newly dosage form is topical drug delivery formulation. Traditional Chinese medicine (TCM) has certain advantages in the treatment of AMD disease and the development of topical drug delivery preparations with newly preparation technologies would have a very bright prospect in the future.

[Key words] age-related macular degeneration(AMD); drug dosage forms; ophthalmology; traditional Chinese medicine(TCM)

老年黄斑变性又称年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD 或 ARMD), 1885 年首次由 Haab 描述^[1], 1904 年 Oeller 提出^[2]采用黄斑盘状变性专用名词, 其后在 1926 年 Junius 和 Kuhnt^[3-4]对此种病变撰写了分类的专题文章, 故又名 Ku-hnt-Junius 病。世界卫生组织(WHO)对老年黄斑下的定义为^[5]: “老年黄斑变性病(AMD)是一种影响老年人的视力情况, 涉及到人的中心视野, 其发生在视网膜黄斑(或中心)发展退行性损伤时。一般认为, 循环衰竭、黄斑区血流量减少, 也起到了很重要的作用。”

WHO 的一份调研报告显示^[6], AMD 是继白内障、青光眼之后, 全球第三大致盲性疾病。其在各个年龄段均可致病, 主要发生在 50 岁以上的人群中。全球老年性黄斑部病变市场调研报告先显示^[7], AMD 正以年复合成长率 6.62% 增长。国内最新关于 AMD 发病率^[8]的调查为 2005 年发表的一份调研报告, 调研结果显示我国 45 岁以上人群的患病率为 3.44% ~ 15.15%。我国人口基数大, 人口老龄化越来越严重, AMD 发病率肯定会高于上述统计数字。AMD 的防治形势将更加严峻。

[收稿日期] 2016-11-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373977)

[通信作者] * 刘淑芝, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药制剂及外用新剂型研究, Tel: (010) 84043227, E-mail: liushuzhi2004@sina.com

[作者简介] 杜茂波, 博士, 助理研究员, 主要从事中药制剂及外用新剂型研究, E-mail: mbdu@icmm.ac.cn

目前为止,AMD的发病机制尚不明确,也没有特效的治疗药物及手段。临床上一般使用2种方法进行治疗:药物治疗及手术治疗。本文对AMD的药物治疗概况进行了综述,此外对治疗AMD的药物制剂的文献、专利、及书籍进行了梳理,了解治疗AMD药物制剂研究的现状,以期治疗AMD药物的研发提供一种参考和借鉴。

1 中医治疗AMD药物剂型

中医治疗老年性黄斑变性(AMD)制剂根据给药途径的不同分为局部给药制剂及全身给药制剂。具体的剂型有汤剂、丸剂、散剂、注射剂、颗粒剂及胶囊剂等,在这些治疗AMD的药物制剂中主要是全身给药制剂,其中又以汤剂的应用最为广泛,总结如下。

1.1 局部给药制剂

古代医家治疗眼部疾病大量采用了局部给药制剂,如珍珠散、硃石散^[9]、羚羊角散^[10]、黄连膏^[11]、百点膏、羌活退翳膏、吹云膏^[12]、龟鹿二仙膏^[13]等。现代研究中报道关于中医治疗AMD的局部给药制剂却非常少。

1.2 全身给药制剂

中医治疗AMD制剂主要是全身给药制剂,包括散剂、汤剂、注射剂、丸剂、滴丸剂、胶囊剂、颗粒剂等。

1.2.1 散剂 刘玲等^[14]应用加味参脉散治疗萎缩型老年性黄斑变性,在152例301只眼中,其有效率可达90.03%,取得了较好的疗效。李忠民等^[15]应用光明眼散治疗年龄相关性黄斑变性,实验采用光明眼散组及维生素C、维生素E、葡萄糖酸辛对照进行对比研究,有效率达69.5%。

1.2.2 片剂 朱静等^[16]采用复方增视片与维生素C、维生素E、葡萄糖酸锌片对比研究,结果有效率为46%,复方增视片可改善AMD患者的症状。

1.2.3 胶囊剂 赵辉等^[17]将患者随机分为对照组和观察组,以口服明目地黄丸为对照,结果复明胶囊治疗肝肾阴虚型AMD患者的有效率为71.87%。

1.2.4 颗粒剂 周尚昆等^[18]将患者分为明睛颗粒组与光动力学治疗组,结果明睛颗粒治疗组与光动力学治疗组均能提高AMD患者的视力,统计学上并无差异。冯佩青^[19]发明了一种用以治疗AMD的中成药颗粒的制备方法,其通过补益肝肾、活血祛瘀、滋阴明目达到治疗的目的。魏加珍^[20]发明了一种治疗眼底黄斑水肿的中成药颗粒,具有活血化瘀、补脾行气、平肝明目的作用。马玲^[21]发明了一种治疗年龄相关性黄斑变性的中成药颗粒,其具有补益肝肾、清热解毒、凉血明目的作用。

1.2.5 丸剂 桂琴声^[22]将患者随机分成2组,治疗组用驻景丸加减方,对照组用西药维生素E、维生素C及维脑路通,结果治疗组有效率为76.7%,优于对照组,并且有显著性差异,提示驻景丸加减方对治疗AMD效果肯定。刘冬梅等^[23]将患者随机分成2组,治疗组为四子补益丸,对照组用肌注维生素B₁及维生素B₁₂,口服维生素E、维生素C、三磷酸腺

苷、芦丁、肌酐片,结果治疗组有效率为100%,对照组有效率为39.2%。吴大力等^[24]将患者分为肝舒明目丸治疗组与维生素E、维生素C胶丸对照组,结果2组药物均有治疗肝郁肾虚型年龄相关性黄斑变性的作用。李波等^[25]患者分成滋阴明目丸组与明目地黄丸组,结果2组药物均有治疗作用,滋阴明目丸组优于明目地黄丸组。王彦^[26]将患者随机分为2组,治疗组为银杏叶滴丸,对照组为维生素C、维生素E及肌酐片,结果治疗组有效率为88.5%,优于对照组且统计学有显著性。

1.2.6 注射剂 左文义^[27]采用维脑路通静脉滴注的给药方式,结果12例患者中6例视力提高3行以上,3例提高2行以上,3例无效。刁慧杰等^[28]采用复方樟柳碱注射液注射给药后观察,结果治疗后的患者视力明显好转,治疗前后比较统计学显著性差异。丁文旗等^[29]采用苦碟子注射液静脉滴注的方式对患有眼底病的病人进行治疗,结果苦碟子注射液治疗眼底病有较好的效果。林志洪^[30]将患者随机分成2组,治疗组与对照组。治疗组使用血塞通注射液,对照组采用血管扩张剂及支持疗法,结果血塞通注射液治疗组治疗效果优于对照组,统计学具有显著性。

1.2.7 汤剂 冯磊等^[31]研究将活络散结汤治疗组与西药对照组进行对比观察,结果活络散结汤治疗组效果明显优于对照组,统计学研究具有显著性差异。刘勇^[32]将患者随机分为2组,益气养阴明目汤为治疗组,石斛夜光丸与施图伦为对照组进行对比研究,结果治疗组有效率为88.57%,优于对照组,统计学具有显著性差异。王跃进^[33]将AMD患者平均分成2组,健脾化痰汤组及西药组进行治疗,应用健脾化痰汤治疗AMD效果明显。李淑琳等^[34]将30例患者进行辨证分型,采用血府逐瘀汤加减进行治疗,结果有效率为86.67%。王慧娟等^[35]让患者服用口服凉血化瘀方进行治疗,连续观察6个月,记录平均视力情况及眼底平均出血、渗出、累积损害面积及药物不良反应,凉血化瘀方治疗湿性AMD患者在6个月观察期内具有一定提高视力的作用,能使眼底出血、渗出和累积损害情况稳定,不良事件发生率低,是治疗湿性AMD患者较安全有效的方法。白世森等^[36]研究将患者随机分成2组,治疗组给予益肾明目汤,对照组给予维生素E、维生素C和维脑路通口服治疗,治疗组有效率75.0%,高于对照组,统计学有显著性差异,益肾明目汤治疗萎缩型AMD疗效确切。孟宪卿^[37]报道了应用清利明目汤治疗湿性脾虚型老年性黄斑变性病的情况。研究将患者随机分为治疗组与对照组2组,治疗组给以清利明目汤治疗,对照组给以葡萄糖酸锌、维生素E、维生素C维生素E丸,清利明目汤组有效率为88.10%,明显优于对照组,且具有统计学差异,清利明目汤治疗湿性脾虚型老年性黄斑变性可取得显著疗效。崔红培等^[38]报道了应用益气复明汤治疗湿性脾虚型老年性黄斑变性病的情况。研究应用益气复明汤(黄芪、党参、苍白术、茯苓、升麻、葛根、白扁豆、茺蔚子、三七

粉、炙甘草等) 治 结果有效率 81.03%。益气复明汤通过益气健脾、活血利水的作用, 治疗老年性黄斑变性取得了较好的结果。傅冠英^[39]报道了健脾化痰汤加减治疗老年性黄斑变性病的临床疗效。研究将患者随机分成 2 组, 治疗组采用健脾化痰汤进行治疗, 对照组采用西医常规治疗。健脾化痰汤组疗效优于西医常规治疗组, 且有统计学意义, 运用健脾化痰汤加减治疗老年性黄斑变性疗效较好。

2 治疗 AMD 的新型制剂

随着现代制剂技术的发展, 出现了一些新的药物制剂形式, 如玻璃体注射制剂、缓释制剂、控释制剂、脂质体等。治疗 AMD 新制剂以局部给药途径为主, 全身给药制剂很少, 以口服制剂为主。口服给药制剂中的有效物质要到达眼部发挥作用, 首先要经过肝脏的“首过效应”, 其次要跨过“血-眼屏障”, 经过 2 次消除之后可以到达眼部的有效物质就很少了。

局部给药制剂可以克服肝脏“首过效应”对其有效成分造成的影响, 但仍然要受到“血-眼屏障”的限制。研究人员采用不同的方法来克服“血-眼屏障”的影响, 如玻璃体注射, 改变滴眼液的组成及研制新型的给药系统。玻璃体注射可以直达病灶起效快, 但也有一些缺点, 如造成眼球的轻微损伤、价格高昂、操作要求高、一般需要 1 个月注射 1 次并有一定的副作用。滴眼液是现在使用最为广泛的眼部制剂形式, 但其缺点也很明显。滴眼液在眼部的消除时间太快、载药量太低、使用频繁患者耐受性差, 提高滴眼液在眼部的作用时间对提高其疗效具有重要意义。新型给药系统采用了最前沿的纳米技术对药物进行修饰, 可以跨越“血-眼屏障”无创的到达病灶, 在病灶处实现持续、稳定的释药。这样就减少了给药次数, 延长了药物在眼部的作用时间, 降低了药物副作用, 增强了患者的顺应性。局部新型眼用给药系统是眼用制剂的未来。

2.1 全身给药制剂

Wirosko^[40]发明了一种治疗黄斑变性的口服制剂, 对干性、湿性 2 种黄斑变性病均有治疗作用, 其制剂组成包括四环素及其衍生物、利福霉素及其衍生物、大环内酯类药物和甲硝唑。夏立营等^[41]报道了服食叶黄素咀嚼片改善 AMD 的情况, 服用叶黄素前后, 患者眼底病及视力均有一定的改善。

王爱玲等^[42]发明了使用青藤碱治疗 AMD 的口服制剂, 剂型有片剂及胶囊剂。赵荣伟等^[43]报道了使用硒卡拉胶胶囊治疗老年性黄斑变性情况, 研究将患者随机分为 2 组, 治疗组硒卡拉胶胶囊, 口服维生素 E 丸、维生素 C 片, 患者有效率为 74.29%。张康^[44]发明了一种预防 AMD 的口服制剂, 其剂型包括胶囊剂、片剂及口服液。

2.2 局部给药制剂

2.2.1 玻璃体注射 余晓锐等^[45]观察注射阿瓦斯汀 (bevacizumab, avastin) 后效果, 结果玻璃体注射阿瓦斯汀 (bevac-

zumab, avastin) 对治疗 AMD 具有较好的疗效, 安全性可以满足临床的要求。刘文杰等^[46]以矫正视力、黄斑中心凹厚度、黄斑溶剂为指标, 采用回归分析的方法方法对患者玻璃体内注射阿瓦斯汀后的效果进行观察, 结果治疗后 AMD 的症状得到明显改善。

Evangelos S Gragoudas 等^[47]采用并行、可预期的、随机、双盲、多中心的临床对照试验进行研究, 治疗组玻璃体注射 pegaptanib, 结果 pegaptanib 较对照组疗效好, 且具有显著性, 对视力低于 0.1 的患者的视力也有改善。

Li X 等^[48]采用随机、双盲、多中心、剂量控制试验设计方法并按照 FDA II 期临床的要求对康柏西普 (conbercept, 朗沐) 的安全性及有效性进行评价, 结果患者注射康柏西普 (conbercept, 朗沐) 后, 12 个月时的最佳矫正视力 (BCVA) 与 3 个月时没有区别, 多次玻璃体注射康柏西普 (conbercept, 朗沐) 患者可以接受。

Chang A A 等^[49]先给患者玻璃体注射阿柏西普 (aflibercept, eylea) 3 次, 4 周 1 次, 每次 2 mg, 然后每 8 周注射 1 次, 直到 24 个周, 观察给药后患者 BCVA 的变化情况, 在玻璃体注射阿柏西普 (aflibercept, eylea) 后患者的 BCVA 得到显著改善, 其对早期 AMD 的治疗是有效的。

Coscas G^[50]报道了应用雷珠单抗雷珠单抗 (ranibizumab, Lucentis) 治疗新生血管性 AMD 的情况。治疗组玻璃体注射雷珠单抗, 通过激光扫描 (SLO) 和光学断层扫描 (OCT) 技术进行检验, 患者 2 次注射之后所有症状均得到改善。

Fries Hastings^[51]发明了一种治疗 AMD 的方法。其选择的给药途径为玻璃体注射, 活性成分为香豆酮及其衍生物。Marsh 等^[52]发明了一种治疗 AMD 的制剂。其制剂采用的给药途径是玻璃体注射, 活性物质为补体受体 type 1 (sCR1)。C·罗马诺^[53]发明了一种治疗 AMD 的制剂, 其给药途径为玻璃体注射, 活性物质为补体因子 D。加布里埃尔·克雷米迪奥蒂斯^[54]发明了一种治疗 AMD 的制剂, 其给药途径为玻璃体注射, 活性成分为一类特殊的苯并咪唑类化合物。威廉·L·马蒂尔^[55]发明了一种治疗 AMD 的制剂, 其给药途径为玻璃体注射, 活性成分为羟胺组合物。D·P·德沃尔^[56]发明了一种治疗 AMD 的制剂, 其给药途径为玻璃体注射, 活性成分为蛋白聚糖。刘健康等^[57]发明了一种治疗 AMD 的制剂, 其给药途径为玻璃体注射, 活性成分为硫辛酰胺。Am-bati 等^[58]发明了一种治疗 AMD 的制剂, 其给药途径为玻璃体注射, 活性成分为 C3 激活酶 (c3a)、及其受体 (c3aR) 和 C5 激活酶 (c5a)、及其受体 (c5aR)。

2.2.2 滴眼液 平井慎一郎等^[59]发明了一种滴眼液用于治疗 AMD, 其活性成分为 2-苯基-1,2-苯并异噻唑-3(2H)-酮及其盐。山下英俊等^[60]发明了一种滴眼剂用于治疗 AMD, 其活性成分为二氟泼尼酯。朱正鸣等^[61]发明了一种滴眼剂用于治疗黄斑变性病, 其活性成分为洋地黄叶和七叶亭苷并包括玻璃酸钠。李圭亮等^[62]发明了一种滴眼剂用于预防治

疗 AMD 其活性成分为苯并吡喃衍生物, 苯并吡喃衍生物被包含咪唑的仲胺取代。日比野俐等^[63]发明了一种 AMD 治疗剂, 其给药途径为滴眼液、软膏, 或者玻璃体注射, 或者球后注射等。活性成分为孕甾酮衍生物。Michal Eisenbach-Schwartz 等^[64]发明了一种 AMD 的治疗方法, 其给药途径为滴眼液, 活性成分为 copolymer-1 IL-4。

2.2.3 眼部注射给药系统 David Baron 等^[65]发明了一种雷珠单抗(ranibizumab, lucentis) 微粒玻璃体注射给药系统。Pascal Deschatelets 等^[66]发明了一种微粒或者纳米控释给药系统, 其活性成分包括 compstatin 和水溶性胶原蛋白。活性成分以的形势存在, 通过玻璃体注射的方式进行给药。Pressler Milton L 等^[67]发明了一种新型给药系统用以治疗 AMD, 该系统的载体为脂质体或者单层囊泡, 活性药物为 ETC-588。活性药物制备成脂质体或者单层囊泡, 然后通过玻璃体注射给药。M·R·罗宾逊等^[68]发明了一种新型给药系统用以治疗 AMD, 该系统采用具有生物相容性、生物可降解的眼用材料, 如玻璃酸钠(HA) 或者 PLGA。该给药系统的活性成分是贝伐单抗, 使用时将贝伐单抗与载体材料混合制成新的给药系统, 通过玻璃体注射的方式进行给药。

3 讨论与展望

3.1 中医治疗 AMD 的药物制剂

中医药物治疗 AMD 所用的制剂主要是口服制剂, 起全身治疗作用, 如颗粒剂、胶囊、注射剂等。局部给药制剂的开发研究不够, 需要加强。这可能与治疗 AMD 指导思想有关。

中医医家认为眼部疾病是由于肝肾亏虚不能充养于目, 脾胃失调五脏六腑之精不能运化于目也。《审视瑶函》^[13]指出平人并无其他眼疾而感觉视昏不清的称为“目昏”, 其致病原因有神劳、有血少、有元气弱、有元精亏。年人五十以外而昏者, 更多; 治疗当治以调脾胃, 补肝肾, 活气血, 清湿热。唐由之教授^[69]认为治疗老年性黄斑是一种虚实夹杂之症, 气血失和、精血亏损和痰瘀互阻是其重要的发病因素, 治疗上应重视气血的调和和精血的滋养, 以及注意化痰散瘀明目, 不可一味攻伐。

3.2 治疗 AMD 的新的药物制剂

治疗 AMD 的药物新的制剂形式以局部给药为主, 口服其全身治疗作用的药物非常少。这可能与药物研究开发基于的假说有关。假说诸药包括以下几种: ①线粒体 DNA 破坏造成视网膜上皮色素细胞氧化还原反应失衡造成黄斑病的发生^[70]; ②视网膜上皮细胞中脑啡肽酶活性降低, 造成 A β 在视网膜上的大量沉积, 引起 AMD^[71]; ③老化的视网膜色素上皮细胞衍生因子细胞衍生因子(PEDF) 活性降低无法抑制血管内皮生长因子(VEGF), 导致 AMD 的发生^[72]; ④有人认为胱抑素 C 通过调节 A25 单氨基酸序列的表达, 可以造成黄斑变性病^[73]; ⑤另外, 有学者认为脂类及其过氧化物可诱发视网膜色素上皮细胞中溶酶体的混乱, 导致黄斑变性

的发生^[74]。

FDA 批准的治疗 AMD 的药物有雷珠单抗(ranibizumab, lucentis), 阿瓦斯汀(bevacizumab, avastin), 哌加他尼钠(pegaptanib sodium, macugen), 康柏西普(Conbercept, 朗沐), 阿柏西普(aflibercept, eylea), 均是以抗血管内皮细胞生成因子(VEGF) 的作用而获准上市, 给药途径均为玻璃体注射, 每月需注射一次。该种给药方式会对患者的眼球造成轻微的损伤, 患者顺应性差另外, 一种上市的治疗 AMD 的药物是七叶洋地黄双苷滴眼液(施图伦)。

在已经上市的治疗 AMD 的药物中全都是局部给药制剂, 说明了局部给药制剂是一种重要的制剂形式。中医药物治疗 AMD 大多是口服形式, 而起到全身治疗的目的。目前, 还没有治疗 AMD 的中药制剂, 无论是局部制剂形式还是全身给药制剂。

未来开发治疗 AMD 的中药制剂具有巨大的经济价值及社会效益。一方面可以继续发挥其口服起全身治疗作用的优势, 开发一些具有中医药特色的口服制剂; 另一方面可以与最前沿的制剂技术[如原位凝胶(*in situ gel*)^[75]、微乳(ME)^[76]、脂质体(LP)^[77]、甘油改性囊泡(glycosomes)^[78]等]进行结合, 开发具有中医特色的新型局部给药制剂。相信中医药治疗 AMD 制剂的研发, 将有望给 AMD 患者带来光明。

【参考文献】

- [1] 李彬. 与年龄有关的黄斑变性[J]. 国际眼科纵览, 1994 (1): 8.
- [2] 王玉国, 高宇. 年龄相关性黄斑变性的研究进展[J]. 航空航天医学杂志, 2007, 18(1): 57.
- [3] 刘家琦, 李凤鸣. 实用眼科学: 眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [4] Green W R. Histopathology of age-related macular degeneration [J]. Mol Vis, 1999, 3(5): 27.
- [5] World Health Organization. Prevention of Blindness and Visual Impairment [EB/OL]. [2016-11-28]. <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index7.html>.
- [6] World Health Organization. Vision 2020, the Right to sight[R]. Geneva: WHO, 2007.
- [7] Global Information, Inc. Global age-related macular degeneration (AMD) market 2014-2018 [EB/OL]. [2016-11-28] <http://www.researchandmarkets.com/research/wszslld/global>.
- [8] 田蔓男, 张月梅, 李丽. 等. 老年性黄斑变性的流行病学调查[J]. 兰州大学学报: 医学版, 2005, 31(2): 70.
- [9] 孙思邈. 千金翼方[M]. 山西: 山西科学技术出版社, 2010: 244.
- [10] 太平惠民和剂局. 太平惠民和剂局方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 184.
- [11] 刘完素. 黄帝素问宣明论方[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 137.
- [12] 李东垣. 兰室秘藏[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 33.

- [13] 付仁宇. 审视瑶函[M]. 北京: 人民卫生出版社 2006: 100.
- [14] 刘玲, 钟瑞英, 于蓝. 加味参脉散治疗萎缩型老年性黄斑变性 152 例[J]. 光明中医, 2012, 27(4): 706.
- [15] 李忠民, 叶朝兴, 王丽萍, 等. 光明亮睛散治疗年龄相关性黄斑变性疗效观察[J]. 实用防盲技术 2012, 7(3): 109.
- [16] 朱静, 徐峰, 周斌, 等. 复明增视片治疗萎缩型老年性黄斑变性临床研究[J]. 中国中医眼科杂志 2011, 21(6): 342.
- [17] 赵辉, 闫书强, 焦凡. 复明胶囊治疗干性年龄相关性黄斑变性 64 眼疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 330.
- [18] 周尚昆, 唐由之, 冯俊, 等. 明睛颗粒治疗湿性老年性黄斑变性的临床研究[J]. 眼科新进展, 2014, 34(2): 155.
- [19] 冯佩青. 一种用于治疗黄斑盘状变性的中药颗粒及其检验方法: 中国 201410123551. 7 [P]. 2014-03-28.
- [20] 魏加珍. 一种治疗眼底黄斑水肿的中成药颗粒: 中国, 201110259862. 2 [P]. 2011-09-05.
- [21] 马玲. 一种治疗年龄相关性黄斑变性的中药及制备方法: 中国 200810244348. x [P]. 2008-11-28.
- [22] 桂琴声. 驻景丸加减方治疗老年性黄斑变性[J]. 中外医学研究 2010 8(13): 102.
- [23] 刘东梅, 张伟. 四子补益丸治疗肝肾两亏型萎缩型老年性黄斑变性的临床研究[J]. 当代医学, 2010, 16(31): 156.
- [24] 吴大力, 彭清华, 张明亮, 等. 舒肝明目丸治疗肝郁肾虚型年龄相关性黄斑变性(干性)的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(2): 57.
- [25] 李波, 张波涛, 李传课, 等. 滋阴明目丸治疗湿性老年性黄斑变性的临床观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2007, 17(6): 311.
- [26] 王彦. 银杏叶滴丸治疗老年性黄斑病变的临床观察[J]. 中国保健营养旬刊, 2013(2): 412.
- [27] 左文义. 维脑路通注射液治疗老年性黄斑变性 12 例临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2002, 5(6): 608.
- [28] 刁慧杰, 池成涛, 宋秋颖. 复方樟柳碱注射液治疗老年性黄斑病变 72 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(10): 96.
- [29] 丁文旗, 钱春华. 苦碟子注射液治疗眼底病疗效观察[J]. 中外健康文摘 2010, 7(31): 281.
- [30] 林志洪. 血栓通注射液治疗老年性黄斑变性的疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2004, 10(10): 88.
- [31] 冯磊, 孟文明, 孙现鹏. 活络散结汤治疗渗出性年龄相关性黄斑变性 26 例[J]. 中医研究, 2011, 24(10): 33.
- [32] 刘勇. 益气养阴明目汤治疗老年性黄斑变性的临床观察[J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31(1): 25.
- [33] 王跃进. 健脾化痰汤治疗老年性黄斑变性 44 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(13): 44.
- [34] 李淑琳, 姜春晓. 血府逐瘀汤加减治疗早期年龄相关性黄斑变性疗效观察[J]. 安徽医药, 2009, 13(4): 434.
- [35] 王慧娟, 唐由之, 巢国俊, 等. 凉血化痰方治疗湿性老年性黄斑变性患者 90 例临床观察[J]. 中医杂志 2010 51(4): 316.
- [36] 白世森, 秦杏蕊, 戎曙欣, 等. 益肾明目汤治疗萎缩型老年黄斑变性的临床观察[J]. 河北中医, 2008, 30(1): 73.
- [37] 孟宪卿. 清利明目汤治疗湿性脾气虚弱型老年性黄斑变性疗效研究[J]. 医学信息, 2014 27(11): 89.
- [38] 崔红培, 周尚昆, 毛海燕. 益气复明汤治疗湿性脾气虚弱型老年性黄斑变性 37 例观察[J]. 四川中医, 2006, 24(2): 94.
- [39] 傅冠英. 健脾化痰汤加减治疗老年性黄斑变性 56 例(102 只眼) 疗效观察[J]. 中医药导报, 2010, 16(9): 70.
- [40] Wirotko. Antibiotic treatment of age-related macular degeneration: US 072521 [P]. 1998-05-04.
- [41] 夏立营, 刘维佳, 寇秋爱, 等. 叶黄素治疗年龄相关性黄斑变性的临床研究[J]. 世界中医药, 2013 8(5): 517.
- [42] 王爱玲, 曹安民. 青藤碱在制备治疗增龄性黄斑、视网膜色素变性和糖尿病视网膜病变药物中的应用: 中国, 200510071030. 2 [P]. 2005-05-23.
- [43] 赵荣伟, 池新昌. 硒卡拉胶胶囊治疗老年性黄斑变性的疗效观察[J]. 实用药物与临床, 2007, 10(4): 222.
- [44] 张康. 预防治疗老年黄斑变性的复合制剂: 中国 03117080. x [P]. 2003-01-15.
- [45] 余晓锐, 王学珍. 玻璃体腔注射 Avastin 治疗眼底病 400 例临床疗效总结[J]. 国际眼科杂志, 2010, 10(10): 1913.
- [46] 刘文杰. 玻璃体腔内注射 Bevacizumab 治疗年龄相关性黄斑变性[D]. 大连: 大连医科大学 2010.
- [47] Evangelos S Gragoudas, Anthony P Adamis, Emmett T Cunningham, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration [J]. New Eng J Med, 2004, 351(27): 2805.
- [48] Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: aurora study [J]. Ophthalmology, 2014, 121(9): 1740.
- [49] Chang A A, Broadhead G K, Hong T, et al. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration: 12-month safety and efficacy outcomes [J]. Ophthalmic Res 2015 55(2): 188.
- [50] Coscas G, Coscas F, Soubrane G. Traitement par injection intravitréenne de Ranibizumab (Lucentis®) pour des néovaisseaux choroïdiens occultes prédominants liés à la DMLA: Étude et suivi par imagerie en fluorescéine, infracyanine et OCT pendant 6 mois [J]. J Francais D Ophtalmologie, 2006, 29(7): 731.
- [51] Fries Hastings, Barbara A. Treatment of macular degeneration: US 5242950 [P]. 1993-09-07.
- [52] Marsh, Henry C, Thomas, et al. Treatment for age-related macular degeneration and other diseases of the eye: US 8664176 [P]. 2014-03-04.
- [53] C·罗马诺. 使用不提因子 D 抑制剂治疗老年黄斑变性: 中国 200880014124. 8 [P]. 2008-04-07.
- [54] 加布里埃尔·克雷米迪奥迪斯. 黄斑变性的治疗: 中国, 201080038158. 8 [P]. 2010-08-27.
- [55] 威廉·L·马蒂尔. 羟胺组合物在制备缓解黄斑变性和其他眼科疾病的药物中的用途: 中国 200480034356. 1 [P]. 2004-11-22.
- [56] D·P·德沃尔. 用于预防和治疗黄斑变性、糖尿病性视网膜

- 病变和糖尿病性黄斑水肿的组合物和方法: 中国, 201080054492. 2 [P]. 2010-12-03.
- [57] 刘健康, 李雪森, 刘中博. 硫辛酰胺在制备防治老年性视网膜黄斑制剂中的应用: 中国 200710044180. 3 [P]. 2007-07-25.
- [58] Ambati, Jayakrishna. Compositions and methods for inhibiting drusen complement components C3a and C5a for the treatment of age-related macular degeneration: US 7816497 [P]. 2010-10-19.
- [59] 平井慎一郎, 吉田笃史. 老年黄斑变性的预防或治疗剂: 中国, 200880017432. 6 [P]. 2008-05-23.
- [60] 山下英俊, 山本祐子, 后藤早纪子, 等. 具有二氟泼尼酯的黄斑水肿治疗用滴眼剂: 中国 201080002750. 2 [P]. 2010-07-14.
- [61] 朱正鸣, 乌旭琼, 夏凌云. 含玻璃酸钠的治疗眼底黄斑变性的眼用制剂及其制备方法: 中国 200510030723. 7 [P]. 2005-10-26.
- [62] 李圭亮, 柳星殷, 金洛贞, 等. 黄斑变性预防或治疗用药物组合物: 中国 201280014218. 1 [P]. 2012-03-29.
- [63] 日比野俐, 山田昌司, 山地健人, 等. 老化黄斑变性治疗剂: 中国 200480026287. X [P]. 2014-03-23.
- [64] Eisenbach-Schwartz Michal, Butovsky Oleg. Method of treatment of age-related macular degeneration: US 9089509 [P]. 2015-06-28.
- [65] David Baron, Keisuke Hirai, Yasushi Shintani, et al. Pharmaceutical compositions and methods for treating age-related macular degeneration with melatonin analogues: US 8785491 [P]. 2014-07-22.
- [66] Pascal Deschatelets, Paul Olson, Cedric Francois, et al. Methods of treating age-related macular degeneration by compstatin and analogs thereof: US 8168584 [P]. 2012-05-01.
- [67] Pressler Milton L, Sasiela William, Arroyo Jorge g, et al. Method for the treatment of macular degeneration and related eye conditions: WO, WO2007098122 [P]. 2007-08-30.
- [68] M·R·罗宾逊, W·M·布兰达, P·M·休斯, 等. 治疗萎缩性年龄相关黄斑变性的方法: 中国 200980136826. 8 [P]. 2009-07-13.
- [69] 周至安, 欧扬. 唐由之教授治疗老年性黄斑病变经验 [J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(3): 232.
- [70] Liang F Q, Godley B F. Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration [J]. Exp Eye Res, 2003, 76(4): 397.
- [71] Wang J, Ohno-Matsui K, Morita I. Elevated amyloid β production in senescent retinal pigment epithelium, a possible mechanism of sub-retinal deposition of amyloid β in age-related macular degeneration [J]. Biochem Biophys Res Commun 2012 423(1): 73.
- [72] Bhutto I A, McLeod D S, Hasegawa T, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration [J]. Exp Eye Res, 2006, 82(1): 99.
- [73] Paraoan L, Hiscott P, Gosden C, et al. Cystatin C in macular and neuronal degenerations: implications for mechanism(s) of age-related macular degeneration. [J]. Vision Res 2010, 50(7): 737.
- [74] Kopitz J, Holz F G, Kaemmerer E, et al. Lipids and lipid peroxidation products in the pathogenesis of age-related macular degeneration [J]. Biochimie, 2004, 86(11): 825.
- [75] Makwana S B, Patel V A, Parmar S J. Development and characterization of in-situ gel for ophthalmic formulation containing ciprofloxacin hydrochloride [J]. Results Pharma Sci, 2015, 7(8): 1.
- [76] 杜茂波, 沈硕, 陈强, 等. 粒径法筛选微乳固体型表面活性剂 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(22): 137.
- [77] Tsukamoto T, Hironaka K, Fujisawa T, et al. Preparation of bromfenac-loaded liposomes modified with chitosan for ophthalmic drug delivery and evaluation of physicochemical properties and drug release profile [J]. Asian J Pharm Sci, 2013, 8(2): 104.
- [78] Melis V, Manca M L, Bullita E, et al. Inhalable polymer-glycerosomes as safe and effective carriers for rifampicin delivery to the lungs [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2016, 143(30): 1.

[责任编辑 孔晶晶]