

# 姜黄素眼用纳米混悬凝胶剂对大鼠硒性白内障的治疗作用

李翔<sup>1</sup>, 刘亚丽<sup>2</sup>, 张鹏<sup>1</sup>, 季苗苗<sup>1</sup>, 张婧<sup>1\*</sup>, 罗云<sup>1</sup>, 杨明<sup>1\*</sup>

(1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室, 南昌 330004; 2. 江西中医药大学 科技学院, 南昌 330004)

**[摘要]** **目的:**制备姜黄素纳米混悬凝胶剂(Cur NS-gel)并考察其对大鼠硒性白内障的治疗作用。**方法:**采用高压均质法制备姜黄素纳米混悬剂(Cur NS),以卡波姆940为基质制成凝胶剂,分别对其形态、载药量、粒径、电位、胶凝缓冲能力、可滴性、黏度进行检测;采用流通池法测定Cur体外释放行为。实验动物分为空白组,模型组, Cur混悬液组, Cur NS组, Cur NS-gel组,建立硒性白内障大鼠模型,给药体积均为 $0.25 \mu\text{L}\cdot\text{g}^{-1}$ ,对晶状体浑浊度及相关生化指标进行测定。**结果:**Cur NS具有类球形形态,粒径( $298.2 \pm 14.9$ ) nm, Zeta电位( $30.7 \pm 2.12$ ) mV,制成Cur NS-gel后对其形态、粒径及Zeta电位无显著影响,但黏度提高至( $802 \pm 15.9$ ) mPa·s。Cur NS和Cur NS-gel在6 h内Cur体外累计释放率分别为Cur混悬液的26.2倍及18.3倍,且Cur NS-gel具有明显时滞现象。体内药效学结果显示Cur NS-gel可显著延缓晶状体浑浊发展,其总超氧化物歧化酶活力较模型组, Cur混悬液组及Cur NS组显著提高;Cur NS-gel组谷胱甘肽含量分别为Cur混悬液组及Cur NS组的2.1倍及1.5倍( $P < 0.05$ )。**结论:**纳米混悬凝胶剂可作为Cur的有效载体,可进一步提高Cur对大鼠硒性白内障的治疗作用。

**[关键词]** 姜黄素; 三甲壳壳聚糖; 纳米混悬凝胶剂; 体外释放; 硒性白内障

**[中图分类号]** R283.6; R945; R285.5; R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)22-0009-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017220009

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170906.1112.002.html>

**[网络出版时间]** 2017-09-06 11:12

## Therapeutical Effect of Nanosuspension-based Gel of Curcumin on Selenium-induced Cataract in Rats

LI Xiang<sup>1</sup>, LIU Ya-li<sup>2</sup>, ZHANG Peng<sup>1</sup>, JI Miao-miao<sup>1</sup>, ZHANG Jing<sup>1\*</sup>, LUO Yun<sup>1</sup>, YANG Ming<sup>1\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Innovative Drug and Efficient Energy-saving Pharmaceutical Equipment, Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China; 2. Science and Technology College of Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare nanosuspension-based gel of curcumin (Cur NS-gel) and investigate its therapeutic effect on rat selenium-induced cataract. **Method:** Cur-loaded nanosuspensions (Cur NS) was prepared by high pressure homogenization method. Carbopol 940 was added as the matrix for Cur NS-gel. The morphology, drug loading, particle size, Zeta potential, gelling buffer ability, dropping ability and viscosity were determined. The *in vitro* release profiles of Cur was determined by flow-through cell method. The rats were divided into blank group, model group, Cur suspension group, Cur NS group and Cur NS-gel group, the rat

**[收稿日期]** 20170611(002)

**[基金项目]** 江西省自然科学基金项目(20151BAB215040, 20151BAB215038);国家自然科学基金项目(81603054, 81560575, 81603377);江西省博士后科研择优项目(2016KY08);江西省杰出青年人才计划项目(20162BCB23034, 20171BCB23097);中国博士后科学基金面上项目(2016M602084)

**[第一作者]** 李翔, 博士, 副教授, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel: 0791-87119650, E-mail: sterlinghawk@126.com

**[通讯作者]** \*张婧, 博士, 副教授, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel: 0791-87119011, E-mail: evens\_zhang@163.com;

\*杨明, 博士, 教授, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel: 0791-87118658, E-mail: yangming16@126.com

selenium-induced cataract model was established with dose of  $0.25 \mu\text{L} \cdot \text{g}^{-1}$ . The lens opacity and relative biomarkers were detected. **Result:** Cur NS had spherical-like shape with particle size of  $(298.2 \pm 14.9)$  nm and Zeta potential of  $(30.7 \pm 2.12)$  mV. The physical properties were not changed significantly after the Cur NS-gel was obtained, together with the elevated viscosity increased to  $(802 \pm 15.9)$  mPa·s. The *in vitro* cumulative release in 6 h for Cur NS and Cur NS-gel were 26.2 times and 18.3 times of that in Cur suspension, respectively; and lag time phenomenon appeared in Cur NS-gel. *In vivo* pharmacodynamic study indicated that Cur NS-gel could significantly delay the development of lens opacity. The total superoxide dismutase activity of Cur NS-gel was elevated by comparing with model group, Cur suspension group and Cur NS group. The content of glutathione in Cur NS-gel group was 2.1 times and 1.5 times of that in Cur suspension group and Cur NS group, respectively ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Nanosuspension-based gel can be used as effective carriers of Cur, which can further improve its therapeutic effect on rat selenium-induced cataract.

**[Key words]** curcumin; *N*-trimethyl chitosan; nanosuspension-based gel; *in vitro* release; selenium-induced cataract

白内障作为世界首位致盲因素,也是我国第一致盲眼病。现阶段白内障的治疗以手术治疗为主,辅以药物治疗;然而手术治疗易复发,有可能引发严重并发症,同时其治疗成本即使在发达国家也是医疗保险体系的巨大负担<sup>[1]</sup>。该病的治愈率远远低于发生率,使用安全、有效的经眼给药药物制剂是最好的选择<sup>[2]</sup>。研究表明自由基及其相关的氧化应激是导致白内障患者晶状体生理功能改变的关键环节<sup>[3]</sup>。姜黄素是从姜科植物姜黄、莪术、郁金等的根茎中提取出来的一种疏水性多酚类活性成分,其抗氧化活性来源于结构中的芳香族及不饱和脂肪族基团<sup>[4]</sup>,具有抗硒性白内障的作用<sup>[5]</sup>。不仅如此,姜黄素眼内代谢产物阿魏酸、肉桂酸、香草醛和香草酸对于短波紫外线(UVC)造成的晶状体 $\gamma$ -晶体蛋白损伤也有保护作用<sup>[6]</sup>,但姜黄素具有低水溶性,在碱性条件下会快速分解,具有很强的光敏感性且眼部生物利用度低,这些是限制其作为抗白内障药物制剂使用的重要因素<sup>[7]</sup>。

纳米混悬凝胶(nanosuspension-based gel, NS-gel)是基于纳米混悬体系的透明稳定的网状三维分子凝胶<sup>[8]</sup>,不但具有凝胶剂的生物相容性好、黏附性好、局部给药后易吸收等优点,而且具有纳米混悬剂的优势,如载药量高、可提高难溶性药物的可润湿性、饱和溶解度及溶解速度<sup>[9]</sup>。前期研究结果表明自制的 *N*-三甲基壳聚糖(*N*-trimethyl chitosan, TMC)<sup>[10]</sup>具有良好生物相容性及生物降解能力<sup>[11]</sup>,与壳聚糖相比,在较广 pH 范围内具有良好溶解性,同时与壳聚糖及其他衍生物相比较,TMC 可显著促进纳米囊泡以细胞旁途径透过角膜<sup>[12]</sup>,促进细胞间隙 F-肌动蛋白及紧密连接蛋白重排,提高难溶性

药物的表观渗透系数<sup>[13]</sup>。本实验拟制备眼用姜黄素纳米混悬凝胶剂(Cur NS-gel),进一步发挥 TMC 作为纳米混悬剂的静电稳定作用及促吸收活性<sup>[14]</sup>,并对姜黄素不同制剂抗大鼠硒性白内障药理作用进行评价,为姜黄素的相关制剂开发提供参考。

## 1 材料

Quanta 250 型扫描电子显微镜(美国 FEI 公司),CE7 smart 型全自动流通池法溶出度仪(美国 Sotax 公司),BS-124S 型电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司],Nano ZS 型纳米粒度仪(英国马尔文公司),3-18K 型冷冻高速离心机(德国西格玛公司),1200 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司),Oaklon 2700 型 pH 计(美国 Thermo Fisher 公司),KJ5S3 型手持裂隙灯(苏州康捷医疗器械有限公司),Nano DeBEE 型高压均质机(美国必宜公司),T18 digital ULTRA-TURRAX<sup>®</sup> 型高速分散机(IKA 公司),MCR101 型流变仪(奥地利 Anton Paar 公司)。

姜黄素(Cur,国药集团化学试剂有限公司,批号 20128097,纯度 >98%),Cur 对照品(成都瑞芬思生物科技有限公司,批号 J-007-161216,纯度 >98%),*N*-三甲基壳聚糖(TMC,自制<sup>[10]</sup>,季铵化程度 37.5%),卡波姆 940(C940,德国 BASF 公司),羟丙基甲基纤维素 K4M(HPMC K4M,卡乐康包衣技术有限公司),亚硒酸钠(美国 Sigma 公司),总超氧化物歧化酶(T-SOD)检测试剂盒、丙二醛(MDA)检测试剂盒和谷胱甘肽(GSH)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所),试剂均为分析纯。

SD 大鼠,11 日龄,雌雄各半,由江西中医药大学动物实验技术中心提供,许可证号 SYXK(赣)

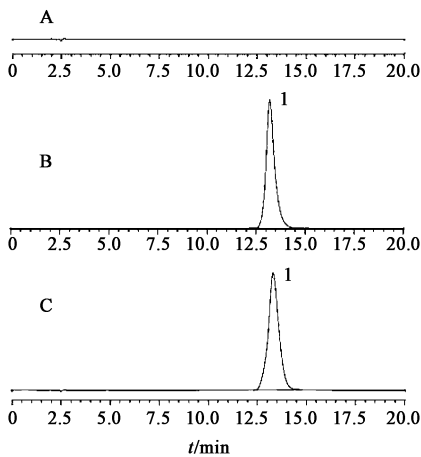
2014-0008, 动物实验经江西中医药大学实验动物伦理委员会批准。

## 2 方法与结果

### 2.1 Cur 的含量测定

**2.1.1 色谱条件** Phenomenex Luna C<sub>18</sub> 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-0.2% 乙酸 (58:42), 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温 30 °C, 检测波长 426 nm, 进样量 20 μL。

**2.1.2 专属性试验** 精密量取适量不含 Cur 的空白辅料溶液, 置于 100 mL 量瓶中, 加入甲醇适量, 超声 5 min, 加甲醇稀释至刻度, 移取 1 mL 至 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 作为空白样品溶液。精密量取适量 Cur 纳米混悬液 (Cur nanosuspensions, Cur NS), 置于 100 mL 量瓶中, 加入适量甲醇, 超声 5 min, 加甲醇稀释至刻度, 移取 1 mL 至 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 作为 Cur NS 供试品溶液。另取 Cur 对照品适量, 加适量无水乙醇溶解并稀释成质量浓度约 8 mg·L<sup>-1</sup>。按 2.1.1 项下色谱条件测定, 记录色谱图, 见图 1。结果表明该方法专属性良好。



A. 空白样品; B. 对照品; C. 供试品; 1. 姜黄素

图 1 姜黄素纳米混悬液的 HPLC

Fig. 1 HPLC of curcumin nanosuspensions

**2.1.3 线性关系考察** 精密称取 Cur 对照品适量, 加甲醇稀释, 配制质量浓度分别为 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 mg·L<sup>-1</sup> 的系列溶液, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 以峰面积为纵坐标, Cur 质量浓度为横坐标, 得标准曲线方程  $Y = 174.17X - 62.873$  ( $r = 0.9999$ ), 线性范围 1 ~ 64 mg·L<sup>-1</sup>。

**2.1.4 精密度试验** 吸取质量浓度分别为 2, 8, 32 mg·L<sup>-1</sup> 的 Cur 对照品溶液, 分别按 2.1.1 项下色谱条件重复进样 6 次, 结果 Cur 峰面积的 RSD 分别

为 1.6%, 1.4%, 0.7%, 表明仪器精密度良好。

**2.1.5 重复性试验** 精密称取 Cur 适量, 加甲醇稀释并定容, 平行配制质量浓度为 8 mg·L<sup>-1</sup> 的 Cur 溶液 6 份, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 结果 Cur 峰面积的 RSD 0.4%, 表明该方法的重复性良好。

**2.1.6 回收率试验** 精密称取适量 Cur, 加入空白辅料溶液 10 mL, 加入适量甲醇, 超声 5 min, 加甲醇稀释成质量浓度分别为 2, 8, 32 mg·L<sup>-1</sup> 的溶液, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 计算平均回收率分别为 98.3%, 99.1% 和 99.6%, RSD 依次为 0.8%, 0.1% 和 0.2%, 结果表明该方法回收率符合要求。

**2.2 Cur NS-gel 的制备** 采用高速搅拌联合高压均质法制备 Cur NS。取 Cur 5 g 均匀分散到 100 mL 含有 0.3% TMC 稳定剂的溶液中, 进行高速搅拌 (2 万 r·min<sup>-1</sup>, 10 min) 分散均匀后, 得到的微米级 Cur 混悬液经高压均质机在 60 MPa 压力下均质 2 次, 120 MPa 压力下均质 6 次, 得到 Cur NS。称取 C940 0.2 g 和 HPMC K4M 1.5 g, 撒于适量水中, 放置过夜, 使其充分溶胀, 得溶液 A; 另取尼泊金乙酯 0.02 g 溶于水中, 加热使其溶解, 加入乙二胺四乙酸二钠 (EDTA-2Na) 0.015 g, 亚硫酸氢钠 0.05 g, 氯化钠 0.375 g, 搅拌溶解后得溶液 B; 将溶液 A 和溶液 B 混合搅拌均匀后, 与 50 mL 的 Cur NS 混合, 搅拌, 加 1 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液调节 pH 7.0, 补加水至 100 mL, 即得 Cur NS-gel。取 Cur 1.6 g 分散于 100 mL 水中, 研钵研磨后制得 Cur 混悬液, 备用。

### 2.3 理化性质考察

**2.3.1 形态考察** 在样品台上滴上 Cur NS 和 Cur NS-gel 各 10 μL, 自然风干后, 喷金处理后置于扫描电子显微镜 (SEM) 下观察 (电压 15 kV, 工作距离 8.2 mm, 每点停留时间 30 μs), 见图 2。结果显示 Cur NS 呈类球形状, 颗粒大小较为均匀, 制成凝胶剂后对纳米粒子的形态无显著影响。

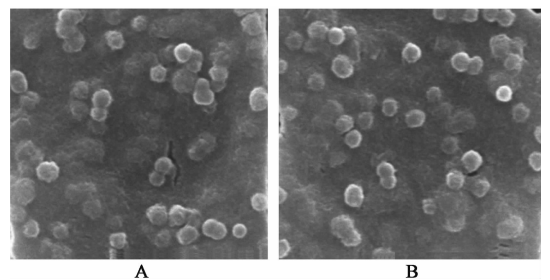


图 2 Cur NS (A) 及 Cur NS-gel (B) 的 SEM (×60 000)

Fig. 2 SEM of Cur NS (A) and Cur NS-gel (B) (×60 000)

**2.3.2 样品测定** 精密量取 Cur NS 和 Cur NS-gel 各 0.1 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 加入乙腈 10 mL, 振

摇 5 min, 加流动相定容, 摇匀, 超声处理 10 min, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 按 2.1.1 项下色谱条件测定 ( $n=3$ ), 结果 Cur 质量浓度分别为 ( $37.7 \pm 3.6$ ), ( $15.9 \pm 4.1$ )  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

**2.3.3 粒径及 Zeta 电位的测定** 取 Cur NS 和 Cur NS-gel 适量 ( $n=3$ ), 稀释至适当倍数, 测得粒径分别为 ( $298.2 \pm 14.9$ ), ( $311.1 \pm 12.4$ ) nm, Zeta 电位依次为 ( $30.7 \pm 2.12$ ), ( $25.8 \pm 1.91$ ) mV。

**2.3.4 缓冲能力考察** 取 Cur NS 和 Cur NS-gel 适量 ( $n=3$ ), 滴入到人工泪液 (pH 7.4, 3 mL) 中, 形成凝胶, 不沉淀, 不絮凝, 而后将人工泪液轻轻晃动, 要求已形成的凝胶可以快速溶解, 以保证其滴入眼部可以随泪液流动分散, 均匀涂布<sup>[15]</sup>, 结果发现 Cur NS 未形成凝胶, 而 Cur NS-gel 可迅速形成凝胶并保持 1 d。

**2.3.5 可滴性考察** 用内径为 1 mm 的胶头滴管吸取 Cur NS 和 Cur NS-gel ( $n=3$ ), 用双指捏胶头进行可滴性试验, 观察点滴时的难易程度, 结果发现二者的可滴性均良好。

**2.3.6 黏度测定** 使用 MCR101 型流变仪测量 Cur NS 和 Cur NS-gel 在 34 °C 时的黏度 ( $n=3$ ), 结果分别为 ( $2.56 \pm 0.04$ ), ( $802 \pm 15.9$ ) mPa·s。

**2.4 Cur 体外溶出度测定** 采用流通池法检测 Cur 的体外释放行为。精密量取等量 Cur 混悬液, Cur NS, Cur NS-gel, 置于预处理好的夹有透析袋 (截留相对分子质量 12 ~ 14 kDa) 的流池中, 加入含有 0.2% 聚山梨酯-80 的模拟人工泪液 100 mL (质量浓度 NaCl 6.7  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , NaHCO<sub>3</sub> 2.0  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O 0.08  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 于 34 °C, 200  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  下搅拌。分别在固定时间点取样 1 mL (同时补充相同体积的释放介质), 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 计算累计释放率, 见图 3。结果与 Cur 混悬液相比, Cur NS 和 Cur NS-gel 的溶出度均显著提高, 6 h 累计释放率分别为 Cur 混悬液的 26.2 倍及 18.3 倍。Cur NS 药物释放无时滞现象, 而 Cur NS-gel 具有明显时滞现象。

**2.5 Cur NS-gel 抗大鼠硒性白内障作用评价** 建立硒性白内障大鼠模型<sup>[10,16]</sup>。取 11 d 龄大鼠随机分为 5 组, 分别为空白组, 模型组, Cur 混悬液组, Cur NS 组, Cur NS-gel 组, 每组 6 只, 其中空白组和模型组给予生理盐水。给药时用镊子轻轻打开大鼠的眼睑成杯状后滴入样品, 以防药液溢出眼外, 每天给药 3 次, 持续 8 d。给药体积均为 0.25  $\mu\text{L} \cdot \text{g}^{-1}$ , 除空白组动物外, 各组动物在首次给药 30 min 后于颈背部皮下注射亚硒酸钠的生理盐水溶液。所有动物

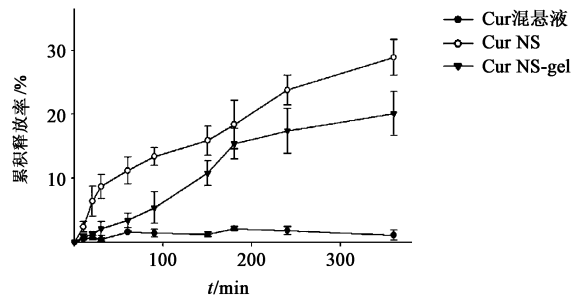


图 3 姜黄素各制剂的体外溶出曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig.3 *In vitro* dissolution profiles of curcumin preparations ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

在注射亚硒酸钠溶液后监测动物晶状体混浊度的变化, 见图 4。给药结束后, 取大鼠晶状体, 加 10 倍量生理盐水组织匀浆, 测定晶状体 T-SOD 活力, MDA 和 GSH 含量, 见表 1, 结果显示模型组氧化态显著, Cur 混悬液与模型组相比, 无显著差异。与模型组, Cur 混悬液组及 Cur NS 组相比, Cur NS-gel 组的 T-SOD 活力和 GSH 含量均显著提高。

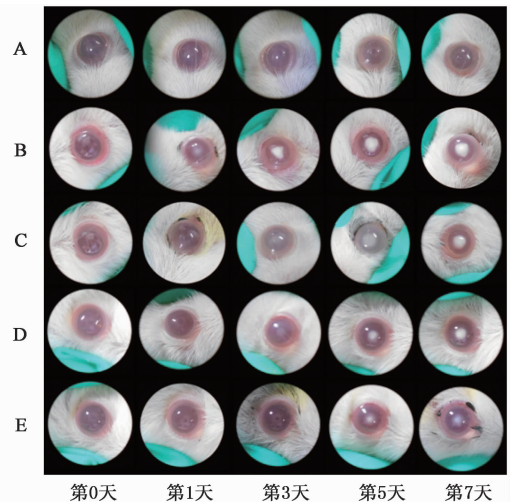


图 4 硒性白内障大鼠给药后晶状体的裂隙灯显微镜检测 ( $\times 160$ )

Fig.4 Slit lamp microscopy of lens of selenium cataract rats after administration ( $\times 160$ )

表 1 各组大鼠晶状体的生化指标检测 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 1 Biochemical indexes of lens in each group of rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	T-SOD 活力 / $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$	MDA 浓度 / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	GSH 质量分数 / $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$
空白	$60.2 \pm 3.5^{1,2,3}$	$3.4 \pm 0.5^{1,2,3}$	$40.9 \pm 0.9^{1,3}$
模型	$26.1 \pm 6.1^{3)}$	$13.8 \pm 0.1^{3)}$	$15.5 \pm 2.8^{3)}$
Cur 混悬液	$27.4 \pm 3.3$	$15.6 \pm 0.4$	$17.2 \pm 3.5$
Cur NS	$30.4 \pm 5.5^{1)}$	$10.8 \pm 2.1^{1,2)}$	$25.0 \pm 3.3^{1,2)}$
Cur NS-gel	$55.6 \pm 3.1^{1,2,3)}$	$5.4 \pm 1.2^{1,2)}$	$36.4 \pm 2.0^{1,2,3)}$

注: mgprot 表示毫克蛋白数。与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与 Cur 混悬液组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ; 与 Cur NS 组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

体外释放结果显示, Cur NS 的体外释放不存在时滞现象, 与 Cur 混悬液相比, Cur NS 的药物释放显著增大; 由于卡波姆基质的存在, 使得 Cur NS-gel 中 Cur 的释放在最初 60 min 内较 Cur NS 延迟释放, 但前者具有更为显著的缓释效果。体内药效学结果显示, 与 Cur 其他制剂组相比, Cur NS-gel 组的效果更为显著, 原因可能在于①与壳聚糖及其他衍生物相比较, TMC 可显著促进难溶性药物以细胞旁途径透过角膜<sup>[12]</sup>, 促进细胞间隙 F-肌动蛋白及紧密连接蛋白重排, 提高难溶性药物的表观渗透系数<sup>[13]</sup>; ②凝胶剂可通过增大制剂黏度来提高药物在角膜前的滞留时间, 最终达到促进药物吸收的目的。目前 Cur 角膜前消除动力学及其眼部生物利用度研究工作正在进行中。

为了稳定纳米混悬剂这一热力学不稳定体系, 一般需要在体系中加入适量的表面活性剂作为稳定剂以降低纳米粒子表面自由能, 并在纳米粒子表面形成较高的空间位阻, 从而抑制药物晶体生长。TMC 本质上具有双亲性, 该性质来源于亲水性基团 [N-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] 和疏水性基团 [N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>[14]</sup>, 这使得 TMC 可作为稳定剂, 一方面具有自组装的特性, 通过氢键、静电作用力吸附在药物分子表面; 另一方面与分散介质有良好的亲和性, 以便分子链充分伸展, 在药物粒子表面形成厚的吸附层<sup>[17]</sup>, 通过静电斥力及空间位阻来增大纳米混悬液稳定性、抑制粒子聚集沉降<sup>[18]</sup>。因此, 本文利用 TMC 的荷电特性及空间位阻来发挥稳定剂作用。

大鼠硒性白内障模型与人类白内障发展相比, 具有很多相同特征, 包括晶状体不溶性蛋白含量提高、囊下小空泡形成以及 GSH 含量下降等, 另外还具有造模成功率高、速度快的优势, 故本文选择了该模型。然而与人类白内障发展不同的是, 硒性白内障不产生高相对分子质量共价聚合物及大量二硫键<sup>[16]</sup>, 为了更好地评价 Cur NS-gel 的药效学作用, 后续拟建立不同机制的动物模型。

#### [参考文献]

[1] Heier J. Ask the doctor. I have been diagnosed with macular degeneration and cataracts in both eyes. Could cataract surgery worsen my macular degeneration [J]. Harv Health Lett, 2012, 37(7): 8.  
[2] Rhee M K, Mah F S. Cataract drug delivery systems (dropless vs. nondropless cataract surgery) [J]. Int Ophthalmol Clin, 2016, 56(3): 117-136.  
[3] Thiagarajan R, Manikandan R. Antioxidant and cataract

[J]. Free Radic Res, 2013, 47(5): 337-345.  
[4] Goel A, Kunnumakkara A B, Aggarwal B B. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(4): 787-809.  
[5] 倪斌, 李翔, 罗云, 等. 姜黄素眼用脂质体的制备及晶状体抗氧化作用考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 5-9.  
[6] LIAO J H, HUANG Y S, LIN Y C, et al. Anticataractogenesis mechanisms of curcumin and a comparison of its degradation products; an *in vitro* study [J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(10): 2080-2086.  
[7] CHENG A L, Hsu C H, LIN J K, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions [J]. Anticancer Res, 2001, 21(4B): 2895-2900.  
[8] 陈芳, 沈成英, 申宝德, 等. 葫芦素 B 纳米混悬凝胶剂的制备及其体外透皮研究 [J]. 解放军药理学学报, 2015, 31(1): 49-52.  
[9] 罗开沛, 李小芳, 罗佳, 等. 纳米混悬技术在中药制剂中的应用及发展趋势 [J]. 中草药, 2016, 47(6): 865-871.  
[10] ZHANG J, LIANG X L, LI X, et al. Ocular delivery of cyanidin-3-glycoside in liposomes and its prevention of selenite-induced oxidative stress [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2016, 42(4): 546-553.  
[11] Jintapattanakit A, Junyaprasert V B, Kissel T. The role of mucoadhesion of trimethyl chitosan and PEGylated trimethyl chitosan nanocomplexes in insulin uptake [J]. J Pharm Sci, 2009, 98(12): 4818-4830.  
[12] 李翔, 罗莹, 廖正根, 等. 壳聚糖及其衍生物包覆对载姜黄素脂质体角膜透过作用的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(3): 265-269.  
[13] ZHANG J, WANG S L. Topical use of coenzyme Q<sub>10</sub>-loaded liposomes coated with trimethyl chitosan: tolerance, precorneal retention and anti-cataract effect [J]. Int J Pharm, 2009, 372(1/2): 66-75.  
[14] Kulkarni A D, Patel H M, Surana S J, et al. N, N, N-trimethyl chitosan: an advanced polymer with myriad of opportunities in nanomedicine [J]. Carbohydr Polym, 2017, 157(2): 875-902.  
[15] 张治强, 张玮, 陈光, 等. pH 敏感型盐酸左氧氟沙星眼用即型凝胶的制备及其体外释放考察 [J]. 药学实践杂志, 2010, 28(2): 122-125.  
[16] Shearer T R, MA H, Fukiage C, et al. Selenite nuclear cataract: review of the model [J]. Mol Vis, 1997, 3(3): 8-20.  
[17] 张彩云, 袁慧玲, 易加明, 等. 姜黄素纳米混悬剂的制备及体外释放研究 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(21): 1917-1922.  
[18] Rachmawati H, Rahma A, Al Shaal L, et al. Destabilization mechanism of ionic surfactant on curcumin nanocrystal against electrolytes [J]. Sci Pharm, 2016, 84(4): 685-693.

[责任编辑 刘德文]