

柚皮素在眼部疾病中的研究进展

明江泽¹, 刘淑君²

引用:明江泽,刘淑君. 柚皮素在眼部疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(5):851-855.

作者单位:¹(264100)中国山东省烟台市,滨州医学院第二临床医学院;²(264000)中国山东省烟台市,烟台毓璜顶医院眼科

作者简介:明江泽,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:屈光手术、角膜病。

通讯作者:刘淑君,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:角膜病、屈光手术. liushujunqd@163.com

收稿日期:2025-11-12 修回日期:2026-03-23

摘要

柚皮素(NAR)作为一种天然来源的黄酮类化合物,其抗炎、抗氧化、抗过敏及抗菌等多重药理活性受到了广泛关注。文章系统综述了柚皮素在常见眼部疾病中的实验及临床前研究进展,重点关注在角膜新生血管、干眼、青光眼、白内障及视网膜疾病等领域的应用探索。现有研究表明,柚皮素可以通过调节多种信号通路发挥眼部保护作用,如抑制炎症反应、减轻氧化应激损伤及抗新生血管生成等,展现出其良好的治疗潜力。文章总结了柚皮素滴眼液等眼部生物制剂的研究进展,并指出在溶解度及生物利用度等方面存在不足,限制了其临床转化。柚皮素在眼部疾病治疗中具有其独特优势,但未来研究需要进一步阐明其分子机制,优化药物递送系统以提高眼部给药效率,开展规范的临床试验,以期眼部疾病的治疗提供新的策略和思路。

关键词:柚皮素;眼部疾病;氧化应激;神经保护;药物递送系统;实验研究

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.5.20

Advances in naringenin for ocular diseases

Ming Jiangze¹, Liu Shujun²

¹The Second Clinical Medical College of Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong Province, China

Correspondence to: Liu Shujun. Department of Ophthalmology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong Province, China. liushujunqd@163.com

Received:2025-11-12 Accepted:2026-03-23

Abstract

• Naringenin (NAR), a naturally derived flavonoid compound, has attracted considerable attention due to its

multiple pharmacological activities, including anti-inflammatory, antioxidant, anti-allergic, and antibacterial effects. This article systematically reviews the experimental and preclinical research progress of naringenin in common ocular diseases, with a focus on its potential applications in corneal neovascularization, dry eye disease, glaucoma, cataracts, and retinal disorders. Existing studies indicate that naringenin can exert protective effects on ocular tissues by regulating multiple signaling pathways, such as inhibiting inflammatory responses, alleviating oxidative stress-induced damage, and suppressing angiogenesis, thereby demonstrating promising therapeutic potential. Meanwhile, this review summarizes the research progress of ocular biopharmaceutical formulations, including naringenin eye drops, and highlights current limitations, such as its poor solubility and low bioavailability, which hinder its clinical translation. Naringenin shows unique advantages in the treatment of ocular diseases. However, future research should further clarify its molecular mechanisms, optimize drug delivery systems to enhance ocular bioavailability, and conduct well-designed clinical trials, aiming to provide new strategies and insights for the treatment of ocular diseases.

• **KEYWORDS:** naringenin; ocular diseases; oxidative stress; neuroprotection; drug delivery systems; experimental research

Citation: Ming JZ, Liu SJ. Advances in naringenin for ocular diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(5):851-855.

0 引言

柚皮素(naringenin, NAR)是从柑橘类水果(如柚子、橙子)果皮中提取的一种天然黄酮类化合物。黄酮类化合物的基本骨架由15个碳原子以C6-C3-C6形式构成,包含两个苯环(A环和B环)并由一个中央三碳链连接^[1]。作为黄烷酮的一员,柚皮素的结构特征在于其B环上4位的羟基取代以及C环2,3位的双键氢化,这些结构修饰是其发挥其广泛生物活性的分子基础^[2]。大量研究证实,NAR具有抗炎、神经保护、抗癌^[3]、抗氧化^[4]、抗凋亡^[5]、抗过敏^[6]、抗菌及抗病毒^[7]等多重药理活性。基于NAR上述生物活性,NAR在肺病、肠道疾病、皮肤病、肝脏与肾脏保护、心血管疾病、关节炎以及多种肿瘤模型中都显示出潜在的治疗价值,其中部分应用方向已经进入临床研究阶段,以探索NAR对人类代谢性和慢性疾病的益处。近年来,随着对天然产物治疗潜力的深入挖掘,NAR在眼部疾病中的研究也越来越多,初步揭示了NAR在角膜、视网膜及视神经保护等方面的积极作用。本文旨

在系统总结 NAR 在各类眼部疾病中的最新研究进展,并对其未来发展方向进行展望。

1 柚皮素在各种眼部疾病中的研究

大量临床前研究表明,NAR 通过其强大的抗氧化、抗炎、抗新生血管和抗细胞凋亡等药理作用从而对多种眼部疾病表现出保护潜力。NAR 因为其多靶点、多通路的特性,在应对眼科疾病复杂的病理环境方面展现出了独特的优势,已经被视为极具潜力的治疗候选分子。

1.1 眼表疾病

1.1.1 角膜新生血管 大量临床前证据表明,NAR 通过下调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等关键促血管生成因子,显著抑制了实验性角膜新生血管的形成。角膜新生血管是导致角膜透明度丧失以及视力障碍的重要病理过程,与缺氧诱导的促血管生成因子(如 VEGF)和抗血管生成因子失衡有关^[8]。Oguido 等^[9]借助碱烧伤诱导的小鼠角膜新生血管模型,对 NAR 的治疗作用进行评估。发现经 NAR 处理后,中性粒细胞和巨噬细胞向眼表的募集受到明显抑制,角膜上皮损伤也有所减轻。分子检测结果显示,NAR 不仅使促炎细胞因子白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)及促血管生成因子 VEGF、PDGF、基质金属蛋白酶 14(matrix metalloproteinase-14, MMP-14)的表达水平下降,同时也有助于维持抗炎细胞因子白介素-10(interleukin-10, IL-10)的水平,避免其过度降低。除此之外,NAR 还能提升角膜组织的总抗氧化能力。综合来看,NAR 通过调控炎症反应和氧化应激两条途径,实现对新生血管形成的抑制作用。上述研究多采用急性碱烧伤模型,但在由慢性缺氧或 VEGF 过表达驱动的角膜新生血管模型中,单纯依赖抗炎治疗的疗效尚存争议^[10]。因此,柚皮素在非炎症主导的病理条件下的疗效仍需进一步验证。

1.1.2 干眼 NAR 对缓解干眼(dry eye disease, DED)具有积极作用。DED 是一种由多因素引发的眼表疾病,其核心在于泪膜稳态的破坏。泪膜失衡会进一步诱发眼表炎症和组织损伤,形成恶性循环并不断自我加剧,最终可能影响患者视力^[11]。其病理过程受多种分子机制调控。研究表明,高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)信号通路、氧化应激及炎症因子共同参与了该病的发生与发展。Li 等^[12]在苯扎氯铵诱导的小鼠干眼模型中发现,NAR 能显著改善眼表染色评分、增加泪液分泌,并减轻角膜上皮细胞表面损伤。从机制上看,NAR 通过抑制 HMGB1 及其受体晚期糖基化末端受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)的蛋白表达,并降低 IL-1 β 等炎性因子水平,从而发挥抗氧化与抗炎作用,实现对 DED 的治疗。这一发现从分子层面证实了 NAR 的抗炎机制,后续可考虑将其与其他抗炎药物联合用药,为研究提供了重要的理论参考。

1.2 青光眼 NAR 可通过保护视神经及抑制神经炎症发挥抗青光眼作用。青光眼以视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)进行性凋亡变性为特征^[13]。NAR 在青光眼中的神经保护作用,涉及对簇分化抗原 38-沉默信息调节因子 1-NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3

(cluster of differentiation 38-sirtuin 1-nod-like receptor family, pyrin domain containing protein 3, CD38-SIRT1-NLRP3)炎症轴信号通路的调节。高血压等因素会激活视网膜星形胶质细胞,促使跨膜蛋白 CD38 表达上升。CD38 是细胞内主要的 NAD⁺水解酶,其表达增加会加速 NAD⁺消耗,进而影响依赖于 NAD⁺的去乙酰化酶 SIRT1 的功能^[14]。SIRT1 活性受到抑制后,对 NLRP3 炎症小体的负向调节作用减弱,RGCs 凋亡随之发生^[15]。动物实验结果显示,高浓度 NAR 可对该炎症轴的多个环节进行协同干预。经 NAR 处理后,星形胶质细胞激活受到抑制,CD38 与 NLRP3 蛋白表达下降,SIRT1 蛋白水平上升,呈现出多靶点的抗炎特征,且该效应随剂量增加而增强^[16]。此外,NAR 的抗氧化特性和其调节自噬的能力可能与此轴产生联系,共同构成其神经保护网络^[17]。因此,未来研究需深入探讨柚皮素干预的最佳治疗时间窗、细胞特异性效应以及长期调控中可能存在的反馈适应机制。

此外,NAR 还能在一定程度上降低实验性高眼压。其可能通过抑制碳酸酐酶 II(carbonic anhydrase II, CA II)来辅助降低眼压。体外酶学研究显示,NAR 单体对 CA II 具有明确的抑制活性,其半数抑制浓度(IC₅₀)约为 15 μ mol/L。实验同时观察到,一种含有柚皮素等多种成分的天然混合物蜂胶也能抑制 CA II 活性^[18],但混合物表现出的整体效应未必来自其中某一种成分。体外单体实验为柚皮素本身的降眼压作用提供了药理学依据,但其在活体青光眼模型中的有效性还需进一步检验。现有研究多在损伤前或损伤后立即给予柚皮素干预,这属于预防性或急性神经保护策略。对于已确诊的、处于缓慢进展期的慢性青光眼,柚皮素是否仍能有效阻断 RGCs 凋亡尚缺乏证据。此外,不同研究使用的柚皮素剂量差异较大,其剂量-效应关系及长期使用的安全性仍需系统评估。

1.3 白内障 NAR 有助于维持晶状体氧化稳态,延缓白内障发生。生理状态下,晶状体借助多种途径维持氧化还原平衡。当衰老或糖尿病等情况出现时,活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增多,蛋白质、脂质等细胞组分受到氧化攻击,晶状体逐渐混浊,最终发展为白内障。Wojnar 等^[19]采用 1 型糖尿病大鼠模型观察了 NAR 对晶状体的影响。结果显示经 NAR 干预后,模型大鼠晶状体内的蛋白质羰基、丙二醛等氧化应激指标有所下降,超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶活性则有所提高。以上变化提示 NAR 能够减轻氧化损伤,延缓白内障的发生进程。但目前尚无报道柚皮素能否逆转或治疗已形成的晶状体蛋白交联和混浊,这是其迈向临床应用的重大挑战。

1.4 视网膜疾病

1.4.1 视网膜变性

1.4.1.1 视网膜色素变性 NAR 能通过保护感光细胞对视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)发挥有利作用。Lin 等^[20]在 N-甲基-N-亚硝基脲(N-methyl-N-nitrosourea, MNU)诱导的大鼠视网膜变性模型中发现 NAR 滴眼液成功减少了视网膜功能损伤,减少感光细胞死亡,因此,NAR 对用于治疗由感光细胞死亡引起的疾病提供很大的可能性。这一结果提示保护感光细胞可能是 NAR 干预 RP 的关键机制之一,为其应用于 RP 等感光细

胞退行性疾病的治疗提供了有力的实验依据。

1.4.1.2 年龄相关性黄斑变性 NAR 对衰老相关的视网膜变性具有抑制作用。一项研究给衰老小鼠长期喂食 NAR, 发现其视网膜功能有所改善^[21]。有学者用碘酸钠诱导小鼠造视网膜病变模型并使用 NAR 眼药水治疗, 发现视网膜受损程度减轻, 结构和功能也都得到保留^[22]。其作用机制可能与两条通路有关: (1) AMP 依赖的蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白 (AMP-activated protein kinase/mechanistic target of rapamycin, AMPK/mTOR) 通路, 激活后能促进自噬^[23]; (2) 核因子 E2 相关因子 2/ 血红素氧合酶-1 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, nf2/HO-1) 信号通路, 主要参与缓解氧化应激^[24]。因此, NAR 有望作为一种潜在的膳食补充剂, 用于预防或延缓年龄相关性黄斑变性等衰老相关视网膜疾病的发生发展。

1.4.2 糖尿病视网膜病变 NAR 对糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 具有潜在保护作用。Al-Dosari 等^[25]用链脲菌素诱导糖尿病大鼠后使用口服 NAR 治疗, 发现大鼠视网膜的氧化应激状态有所改善, 硫代巴比妥酸反应物质下降, 谷胱甘肽水平上升。除此之外, 神经营养因子和它的受体原肌球蛋白相关激酶 B 也被 NAR 上调, B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)、半胱天冬蛋白酶-3 (Cysteine-dependent aspartate-directed protease 3, Caspase-3) 等跟凋亡有关的蛋白表达水平也发生变化。综合来看, NAR 从抗糖尿病、抗氧化、抗凋亡等途径发挥作用保护视网膜神经细胞, 从而发挥抗糖尿病、抗氧化和抗细胞凋亡的综合效应, 限制视网膜神经退行性变。

1.4.3 挑战与局限性 尽管临床前数据令人鼓舞, 但 NAR 在视网膜疾病中的应用面临根本性挑战。其极低的水溶性和口服生物利用度导致全身给药后难以在视网膜达到有效治疗浓度。目前眼部给药的探索 (如滴眼液、纳米制剂) 虽能提高眼表浓度, 但对于靶向后段视网膜疾病, 其穿透血-视网膜屏障的能力仍非常有限。因此, 开发高效的靶向递送系统是将视网膜保护潜力转化为临床现实的前提。

1.5 眼肿瘤 NAR 可通过抑制 Y79 人视网膜母细胞瘤细胞 (Y79 cells) 的增殖发挥抑制视网膜母细胞瘤的作用。Rakhsan 等^[26]通过体外实验发现, 用 NAR 处理 Y79 人视网膜母细胞瘤细胞后细胞存活率明显下降。进一步分析显示, 这一作用与 NAR 调控 Bax、Bcl-2 及细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, P21) 等细胞周期相关基因的表达有关。

2 柚皮素滴眼液生物制剂的研究进展

NAR 生理活性广泛, 毒性也相对较低, 因此在多种疾病研究中受到关注^[27]。然而 NAR 水溶性差、脂溶性不足、生物利用度低, 直接补充效果并不理想, 这些因素在一定程度上制约了相关研究的深入。为解决这一问题, 研究者尝试了多种给药策略, 包括局部给药、全身给药, 以及借助新型递药系统增强局部递送效果等。

2.1 局部给药 滴眼液是眼科最直接、最常用的给药方式。目前有研究将 NAR 直接配制成混悬液或者将其溶解于适宜溶媒中制成滴眼液使用。在角膜新生血管^[9]、视网膜色素变性^[20]以及干性年龄相关性黄斑变性^[22]的动物模型里, NAR 滴眼液都表现出不错的治疗效果, 这证实了其局部给药的有效性。

2.2 全身给药 口服是另一种重要的给药路径, 适用于需要全身性作用或治疗眼底后节疾病的情况, 在推迟白内障发生^[19]和改善衰老相关的视网膜功能^[21]的研究里, 研究者采用了长期口服 NAR 的给药办法, 证实其能够借助全身吸收分布到眼组织里并可以发挥其药理作用。

2.3 基于新型递药系统的局部递送增强策略 为了提高 NAR 在眼部的生物利用度、滞留时间以及治疗效果, 研究者们开发了多种创新的局部递送系统: (1) 微乳系统: Ma 等^[27]成功制备了柚皮素水包油型微乳剂 (oil-in-water narinrutin microemulsion, O/W NAR-ME), 该制剂提高了药物在角膜的渗透性和滞留性, 体内药代动力学显示其使角膜药物吸收增加了 1.95 倍, 更有效地抑制了角膜新生血管。(2) 纳米胶束系统: Li 等^[12]开发了基于甘草酸二钾胶束增溶的柚皮素眼用溶液 (dipotassium glycyrrhizinate-naringenin, DG-NAR)。显著提高了 NAR 的溶解度和载药量, 利用 NAR 与甘草酸二钾在抗炎、抗氧化方面的协同作

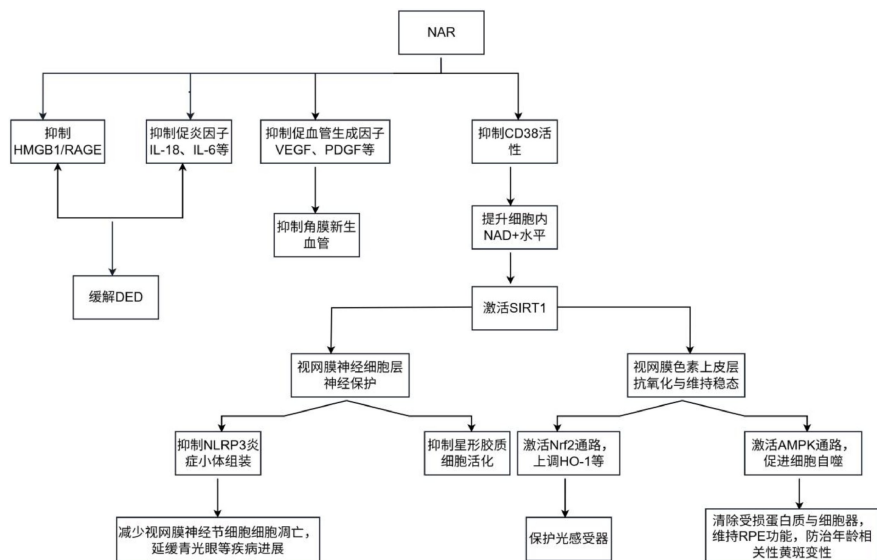


图 1 柚皮素在不同眼部细胞中的作用机制示意图。

表 1 用于眼部给药的柚皮素新型递送系统

剂型	核心设计	解决的关键问题	验证的眼部模型
油包水型微乳剂	将 NAR 包裹于微乳中	溶解性与角膜渗透性差	角膜新生血管(小鼠)
胶束增溶眼用溶液	以甘草酸二钾胶束共载 NAR	溶解性差且单一成分疗效有限	干眼(兔)
环糊精/壳聚糖纳米粒	NAR 与环糊精、壳聚糖形成纳米颗粒	角膜滞留时间短、房水生物利用度低	房水药代动力学(兔)
β -环糊精复合物	NAR 与 β -环糊精形成包合物	水溶性极差	脉络膜新生血管(大鼠)

用,增强了对干眼的治疗效果。(3)纳米粒系统:Zhang 等^[28]制备了载有柚皮素的磺基丁基醚- β -环糊精/壳聚糖纳米粒(naringenin-loaded sulfobutylether- β -cyclodextrin/chitosan nanoparticles, Nar-SBE- β -CD/CS NPs)。该纳米粒具有较好的生物相容性,能延长药物在眼表的停留时间,提高了 NAR 在房水中的生物利用度。(4)包合物技术: Xu 等^[29]制备了柚皮素/ β -环糊精包合物,使 NAR 的溶解度提高了 10 倍以上。该包合物在脉络膜新生血管大鼠模型中比单独使用柚皮素展现出更好的抑制效果。

3 总结与展望

NAR 是一种重要的类黄酮,且拥有多种药理作用,对 NAR 在各种眼部疾病的研究已有初步的进展,研究不仅深化了对于柚皮素眼部保护作用的理解,也为从多维度、跨通路视角探索其治疗潜力奠定了理论基础。

3.1 当前研究的局限性 尽管临床前成果丰富,但 NAR 的眼科转化仍面临多重挑战。NAR 的临床转化面临核心矛盾:临床前疗效显著,但人体证据薄弱。口服生物利用度极低($< 5\%$),且存在严重的首过代谢效应,导致药物到达眼部的浓度微乎其微^[30]。其主要问题:(1)极低的水溶性和口服生物利用度严重限制了全身给药的眼部有效浓度。现有的新型递药系统(如微乳、纳米)虽然在现有动物模型中提升了角膜生物利用度,但是其规模化生产的稳定性、无菌保证及长期眼部耐受性仍有待评估;(2)机制研究的深度与一致性不足。大多数研究集中于现象描述和少数经典通路,对上游信号调控网络、细胞器特异性作用及与其他细胞类型的交互关注不够。不同模型、给药途径和剂量导致的结论差异也需要系统梳理与评价;(3)临床证据严重缺失是一项重要问题。至今尚无高质量的人体临床试验报告,其有效剂量、安全性谱及长期疗效在患者群体中仍是未知数。因此,未来的突破必须依赖新型眼部局部递送系统(如纳米滴眼液)的开发,以跨越这一障碍,并在此基础上开展以生物标志物为导向的早期临床验证。

3.2 安全性评价 安全性评价是从天然产物到临床药物的关键跨越,基于现有毒理学与临床前研究,NAR 在眼部疾病应用中的安全性评价总体积极,展现出良好的开发潜力。然而,这些数据主要基于全身给药。对于眼科应用而言,其眼局部制剂的安全性数据(如角膜刺激性、长期点眼耐受性)几乎完全空白。因此,从天然产物走向眼科药物,必须补充规范的局部毒理学研究。

3.3 横向对比 NAR 在众多黄酮类眼科候选物中的定位,关键在于其平衡的多靶点活性与长期安全性潜力。槲皮素抗氧化和神经保护作用强,但靶点比较单一^[31];柚皮素可同时调节 VEGF(血管新生)、NLRP3 炎症小体(神经炎症)和 TGF- β (纤维化),调节范围更宽。相较于需频繁眼内注射、有视网膜纤维化风险的抗 VEGF 生物制剂,或可

能升高眼压的激素,柚皮素源于食物,其全身毒性已被证明极低,为开发长期、高耐受性的维持疗法提供了可能。然而,其水溶性差、口服生物利用度极低的成药性短板是黄酮类通病,且劣于槲皮素。因此,NAR 的独特优势并非最强效,而是作为高安全性的多靶点疾病修饰剂,潜在填补慢性眼病长期管理的空白。

3.4 未来研究方向 对于 NAR 未来的研究应聚焦在机制深化、递送系统创新、临床转化探索、联合治疗策略等方面。新型药物递送系统的研发是突破当前瓶颈的关键方向,临床验证研究如何从探索性走向确证性,机制研究如何向系统性和网络化深化,以及联合用药策略的探索将成为重要方向。探索柚皮素与现有标准治疗药物(如抗 VEGF 药)的联用,可能产生协同效应并降低各自副作用。NAR 的临床前研究与临床研究均需要更深入全面发展。总而言之,柚皮素是一个非常有价值的天然产物先导化合物,其临床进展反映了天然产物开发新药的典型路径:从临床前结果到面临生物利用度和安全性等现实挑战,再到人体探索。本文首次系统阐述了 NAR 作为一种多靶点天然产物,在跨越角膜、视网膜、视神经等不同眼组织疾病中的综合调控潜力,并批判性地指出了其从临床前走向临床所面临的“多靶点优势”与“成药性短板”之间的核心矛盾。与专注于单一通路(如 Nrf2)的综述不同^[32],本文全景式地揭示了 NAR 如何同时干预 VEGF(血管新生)、CD38-SIRT1-NLRP3 轴(神经炎症与青光眼)、HMGB1/RAGE(干眼炎症)以及自噬(视网膜变性)等多个平行且关键的眼病特异通路。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 明江泽论文选题与修改,文献检索与分析,初稿撰写;刘淑君选题指导,论文框架设计,关键内容修改与最终审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Jomova K, Alomar SY, Valko R, et al. Flavonoids and their role in oxidative stress, inflammation, and human diseases. *Chem Biol Interact*, 2025,413:111489.
 [2] Adetunji JA, Fasae KD, Awe AI, et al. The protective roles of Citrus flavonoids, naringenin, and naringin on endothelial cell dysfunction in diseases. *Heliyon*, 2023,9(6):e17166.
 [3] Solanki S, Vig H, Khatri N, et al. Naringenin: a promising immunomodulator for anti-inflammatory, neuroprotective and anti-cancer applications. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2025,24(1):1-25.
 [4] Xu N, Liu SQ, Zhang YQ, et al. Oxidative stress signaling in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy and the potential therapeutic role of antioxidant naringenin. *Redox Rep*, 2023,28(1):2246720.
 [5] Zhang XX, Li M, Wu H, et al. Naringenin attenuates inflammation, apoptosis, and ferroptosis in silver nanoparticle-induced lung injury through a mechanism associated with Nrf2/HO-1 axis: *in vitro* and *in*

vivo studies. Life Sci, 2022,311(Pt A):121127.

[6] Niu YX, She ZF, Su CH, et al. The effects and the mechanisms of naringenin from *Artemisia ordosica* Krasch on allergic rhinitis based on mast cell degranulation model and network pharmacology. J Pharm Pharmacol, 2022,74(3):397-408.

[7] Mekky AE, El-Barkey NM, Abd El Halim HM, et al. Exploring the potential of hydro alcoholic crude extract of beeswax as antibacterial antifungal antiviral antiinflammatory and antioxidant agent. Sci Rep, 2025,15(1):32512.

[8] Drzyzga Ł, Śpiewak D, Dorecka M, et al. Available therapeutic options for corneal neovascularization: a review. Int J Mol Sci, 2024, 25(10):5479.

[9] Oguido APMT, Hohmann MSN, Pinho -Ribeiro FA, et al. Naringenin eye drops inhibit corneal neovascularization by anti-inflammatory and antioxidant mechanisms. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017,58(13):5764-5776.

[10] Zhang CC, Yin Y, Zhao J, et al. An update on novel ocular nanosystems with possible benefits in the treatment of corneal neovascularization. Int J Nanomedicine, 2022,17:4911-4931.

[11] Sheppard J, Shen Lee B, Periman LM. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. Ann Med, 2023,55(1):241-252.

[12] Li QQ, Wu XM, Xin SS, et al. Preparation and characterization of a naringenin solubilizing glycyrrhizin nanomicelle ophthalmic solution for experimental dry eye disease. Eur J Pharm Sci, 2021,167:106020.

[13] Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. Med Clin N Am, 2021,105(3):493-510.

[14] Guerreiro S, Privat AL, Bressac L, et al. CD38 in neurodegeneration and neuroinflammation. Cells, 2020,9(2):471.

[15] Chen H, Deng Y, Gan XL, et al. NLRP12 collaborates with NLRP3 and NLRC4 to promote pyroptosis inducing ganglion cell death of acute glaucoma. Mol Neurodegener, 2020,15(1):26.

[16] Zeng L, Ying Q, Lou HD, et al. Protective effect of the natural flavonoid naringenin in mouse models of retinal injury. Eur J Pharmacol, 2024,962:176231.

[17] Jiao FZ, Gong ZJ. The beneficial roles of SIRT1 in neuroinflammation-related diseases. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:6782872.

[18] Karagecili H, Yılmaz MA, Ertürk A, et al. Comprehensive metabolite profiling of berdav Propolis Using LC-MS/MS: determination of antioxidant, anticholinergic, antiglaucoma, and antidiabetic effects. Molecules, 2023,28(4):1739.

[19] Wojnar W, Zych M, Kaczmarczyk-Sedlak I. Antioxidative effect of flavonoid naringenin in the lenses of type I diabetic rats. Biomed

Pharmacother, 2018,108:974-984.

[20] Lin JL, Wang YD, Ma Y, et al. Protective effects of naringenin eye drops on N-methyl-N-nitrosourea-induced photoreceptor cell death in rats. Int J Ophthalmol, 2014,7(3):391-396.

[21] Piano I, di Paolo M, Corsi F, et al. Retinal neurodegeneration: correlation between nutraceutical treatment and animal model. Nutrients, 2021,13(3):770.

[22] Chen WP, Lin BQ, Xie SC, et al. Naringenin protects RPE cells from NaIO₃-induced oxidative damage *in vivo* and *in vitro* through up-regulation of SIRT1. Phytomedicine, 2021,80:153375.

[23] Chen GP, Zeng L, Yan F, et al. Long-term oral administration of naringenin counteracts aging-related retinal degeneration *via* regulation of mitochondrial dynamics and autophagy. Front Pharmacol, 2022, 13: 919905.

[24] Chen WP, Ye YX, Wu ZR, et al. Temporary upregulation of Nrf2 by naringenin alleviates oxidative damage in the retina and ARPE-19 cells. Oxid Med Cell Longev, 2021,2021:4053276.

[25] Al-Dosari DI, Ahmed MM, Al-Rejaie SS, et al. Flavonoid naringenin attenuates oxidative stress, apoptosis and improves neurotrophic effects in the diabetic rat retina. Nutrients, 2017,9(10):1161.

[26] Rakhshan R, Atashi HA, Hoseinian M, et al. The synergistic cytotoxic and apoptotic effect of resveratrol and naringenin on Y79 retinoblastoma cell line. Anticancer Agents Med Chem, 2021,21(16):2243-2249.

[27] Ma Y, Yang JJ, Zhang YL, et al. Development of a naringenin microemulsion as a prospective ophthalmic delivery system for the treatment of corneal neovascularization: *in vitro* and *in vivo* evaluation. Drug Deliv, 2022,29(1):111-127.

[28] Zhang P, Liu X, Hu WJ, et al. Preparation and evaluation of naringenin-loaded sulfobutylether-β-cyclodextrin/chitosan nanoparticles for ocular drug delivery. Carbohydr Polym, 2016,149:224-230.

[29] Xu XR, Yu HT, Hang L, et al. Preparation of naringenin/β-cyclodextrin complex and its more potent alleviative effect on choroidal neovascularization in rats. Biomed Res Int, 2014,2014:623509.

[30] Cai J, Wen HL, Zhou H, et al. Naringenin: a flavanone with anti-inflammatory and anti-infective properties. Biomed Pharmacother, 2023, 164:114990.

[31] Yang B, Yang KH, Xi RT, et al. Quercetin alleviates all-Trans-retinal-induced photoreceptor apoptosis and retinal degeneration by inhibiting the ER stress-related PERK signaling. Int J Mol Sci, 2024, 25(24):13624.

[32] Zhang YN, Hu JY, Liu ZG. Targeting Nrf2 signaling in dry eye. Int J Ophthalmol, 2024,17(10):1911-1920.