DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0635　　**文章编号** 1671-8852(2025)03-0277-06

TLR4/NF-κB通路参与白藜芦醇对小鼠急性高眼压损伤的保护作用

宋紫嫣　纪开宝　杨安怀
武汉大学人民医院眼科中心　湖北　武汉　430060

摘要　目的：探讨白藜芦醇是否能够通过调节TLR4/NF-κB通路来保护视网膜神经节细胞免受急性高眼压导致的死亡。方法：采用小鼠急性高眼压的体内模型。视网膜铺片免疫染色法来评估视网膜神经节细胞的存活，使用蛋白凝胶分析TLR4、NF-κB蛋白的表达，暗适应视网膜电图评定视网膜的功能。结果：与对照组相比，急性高眼压损伤后视网膜神经节细胞呈进行性死亡，而给予白藜芦醇处理后可以明显减少急性高眼压诱导的视网膜神经节细胞死亡。同时结果显示，模型组中视网膜电图的振幅比对照组显著降低，而给予白藜芦醇干预后能够明显阻止视网膜电图振幅的下降。此外，经白藜芦醇治疗后的视网膜损伤组中TLR4、NF-κB蛋白的表达量也比单独损伤组显著下调。结论：白藜芦醇治疗能够有效地保护急性高眼压损伤导致的视网膜神经节细胞死亡和视网膜功能降低，并且可能部分与抑制TLR4/NF-κB通路的活化有关。

关键词　急性高眼压；白藜芦醇；视网膜神经节细胞；视网膜功能；TLR4/NF-κB通路
中图分类号　R775.2
文献标识码　A　　**开放科学（资源服务）标识码（OSID）：**

Protective effect of resveratrol on acute ocular hypertension injury in mice through TLR4/NF-κB pathway

SONG Ziyan, JI Kaibao, YANG Anhuai
Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate whether resveratrol can modulate TLR4/NF-κB pathway to protect retinal ganglion cells from death elicited by acute ocular hypertension. **Methods:** An acute ocular hypertension model in mice was utilized in this study. We also used retinal flat-mount immunostaining to assess retinal ganglion cell survival and employed Western blot to evaluate TLR4 and NF-κB protein expression. In addition, scotopic electroretinogram was adopted to estimate retinal function. **Results:** By comparison with those in the control group, retinal ganglion cells showed progressive death after acute ocular hypertension injury, and treatment with resveratrol significantly reduced retinal ganglion cell death induced by acute ocular hypertension. Meanwhile, the results indicated that the amplitude of retinal electroretinogram in the model groups was markedly lower than that of controls, and resveratrol administration can remarkably prevent the decrease in retinal electroretinogram amplitude. In addition, the protein expression of TLR4 and NF-κB in the retinal injury group treated with resveratrol

课题来源：国家自然科学基金资助项目（编号：81860170）；湖北省重点实验室开放项目（编号：2023KFH015）
作者简介：宋紫嫣，女，1998—，医学硕士生，主要从事青光眼、玻璃体视网膜疾病的研究，E-mail:1434645406@qq.com
通信作者：杨安怀，男，1965—，医学博士，主任医师，主要从事青光眼、玻璃体视网膜疾病的研究，E-mail：yah0525@126.com

was also notably downregulated as compared with the injury group alone. **Conclusion:** Resveratrol administration could effectively reduce retinal ganglion cell death and decrease retinal function elicited by acute ocular hypertension injury, and might be partially related to the inhibition of TLR4/NF-κB pathway activation.

Key Words Acute Ocular Hypertension; Resveratrol; Retinal Ganglion Cell; Retinal Function; TLR4/NF-κB Pathway

闭角型青光眼是临床上最常见的青光眼类型之一,主要特征是视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)进行性死亡、视野进行性缺损,最终导致视力丧失[1]。据研究[2]报道,青光眼是世界上导致致盲的第二大原因。引起青光眼发生的可能学说有:视网膜缺血缺氧、炎症反应、氧化应激反应、线粒体功能障碍假说等[3]。目前临床上青光眼的主要治疗方法是降低眼内压,然而,尽管患者的眼内压被控制在正常范围内,青光眼视神经病变仍然在发展。因此,保护视网膜神经节细胞结合降眼压能更加有效地治疗青光眼[4]。天然的小分子化合物因具有保护神经的作用而受到越来越多的关注,其中包括白藜芦醇。白藜芦醇(3,5,4′-三羟基二苯乙烯; resveratrol,RESV)是一种多酚类化合物,广泛分布在蓝莓、桑葚等植物中[5]。研究[6]表明,白藜芦醇具有多种生物活性功能,例如抗炎、抗氧化应激、心血管保护、神经保护等作用。近年来,研究表明白藜芦醇在急性高眼压损伤视网膜神经节细胞中具有保护作用,但是,白藜芦醇对视网膜神经节细胞保护的分子机制尚未完全阐明。因此,本研究旨在探讨白藜芦醇在小鼠急性高眼压(acute ocular hypertension)损伤中的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物 本研究使用野生型成年C57BL/6J小鼠(购买于辽宁长生生物技术股份有限公司[许可证号: NO. SCXK(辽)2020-0001]),体质量为20~25 g,年龄6~8周。实验程序遵守视觉与眼科研究协会《动物在眼科和视觉研究中的使用声明》,遵守武汉大学人民医院医学伦理委员会动物管理条例。

1.2 小鼠急性高眼压模型 本实验模型操作过程参考以往的文献[7]报道。操作过程如下:将准备好的小鼠进行麻醉、散瞳;将32G针头插入小鼠右眼前房中央,针头另一端连接到生理盐水灌注瓶,保持储液器产生的眼压相当于110 mmHg的收缩压,同时维持前房密闭持续灌注1 h;对侧眼只进行前房穿刺操作,不升高眼压作为对照组(Control);小鼠前房持续灌注1 h后拔出针头,视网膜红光反射恢复正常,角膜组织涂抗生素眼膏预防术后感染。

1.3 白藜芦醇药物干预 白藜芦醇购买于Sigma-Aldrich公司,首先将其溶解于25%的乙醇溶液中,再将其用灭菌盐水稀释到工作浓度20 $mg•kg^{-1}$。采用腹腔注射白藜芦醇的方式进行药物干预,给药时间:每天1次,持续5 d,即造模前连续给药2 d,造模当天给药,造模后连续给药2 d,直到处死,参考以往发表的文献[8]。

1.4 蛋白质凝胶印迹(Western Blot) 将提取的视网膜组织用蛋白裂解液裂解后,将等体积的待测蛋白样品加入10%的十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)进行蛋白分离,然后转移到聚偏二氟乙烯膜(PVDF)上。经5%脱脂奶粉封闭1 h后,分别于4 ℃下孵育一抗NF-κB p65(CST公司,1∶1 000)、TLR4(Santa Cruz公司,1∶1 000)、GAPDH(武汉赛维尔公司,1∶1 000)过夜;第3天,室温下漂洗3次后孵育二抗(武汉赛维尔公司,1∶3 000)1 h。最后,将PVDF膜于显影仪中显影成像,图片于Image J分析软件中进行灰度值分析,并以GAPDH为内参进行目的蛋白表达量分析。

1.5 Scotopic闪光视网膜电图 小鼠经过暗适应过夜后,对小鼠进行麻醉、散瞳;将记录电极与双眼角膜表面垂直连接、皮下电极插入两耳之间的皮肤下,地电极与小鼠的尾部末端相连,电极的另一端与闪光刺激仪RetiMINER-C(重庆艾尔曦公司)相连;然后检测基线刺激波是否平稳后,再进行不同刺激强度的刺激。最后收集刺激强度为0.3 $cd•s•m^{-2}$的A波和B波的波形进行分析。本部分实验的操作过程参考以往文献[9-10]进行。

1.6 视网膜免疫荧光染色 本部分实验过程依据以往文献中的报道[11-13]进行。分别将视网膜缺血再灌注后第1、3、7天和Control组小鼠的眼球摘除,经PBS洗涤后于室温下在4%多聚甲醛下固定1 h;经PBS漂洗后分离出完整的视网膜组织并将其置于

5% BSAT 封闭液中封闭过夜（条件：4 ℃）；第 2 天将视网膜组织置于含有 BRN3A 抗体（Synaptic Systems 公司，1∶1 000）的稀释液中孵育 48 h（条件：4 ℃）；经 PBS 漂洗后将视网膜组织浸在 Alexa Fluor® 594 标记抗兔二抗（安特捷公司，1∶500）稀释液中避光孵育 2 h（室温）；用 PBS 洗涤视网膜组织，并将视网膜组织进行封片；最后于荧光显微镜下进行图片捕获和使用 Image J 软件进行细胞计数。

1.7　统计学分析　研究数据采用均数±标准差的形式，每组数据至少重复 3 次。使用 GraphPad Prism 5.0 版软件（美国加利福尼亚州圣地亚哥）进行统计分析。单因素方差分析和 Tukey′s 检验用于多组数据之间的比较，两组数据之间的比较采用非配对 t 检验。$P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　白藜芦醇干预减少了急性高眼压损伤引起的视网膜神经节细胞丢失　使用视网膜铺片免疫染色评估急性高眼压损伤对视网膜神经节细胞的作用。与 Control 组相比，高眼压损伤后 1 d 组中视网膜神经节细胞的存活明显减少（$P<0.01$）；并且 3 d 和 7 d 损伤组中视网膜神经节细胞的存活率也比 Control 组显著下降（$P<0.001$；$P<0.001$），如图 1A 和 1B 所示。而在连续给予白藜芦醇 5 d 干预后，我们发现给予白藜芦醇干预后的 7 d 组中视网膜神经节细胞的存活率比急性高眼压损伤 7 d 组增多，而差异具有统计学意义（$P<0.05$），如图 1C 和 1D 所示。

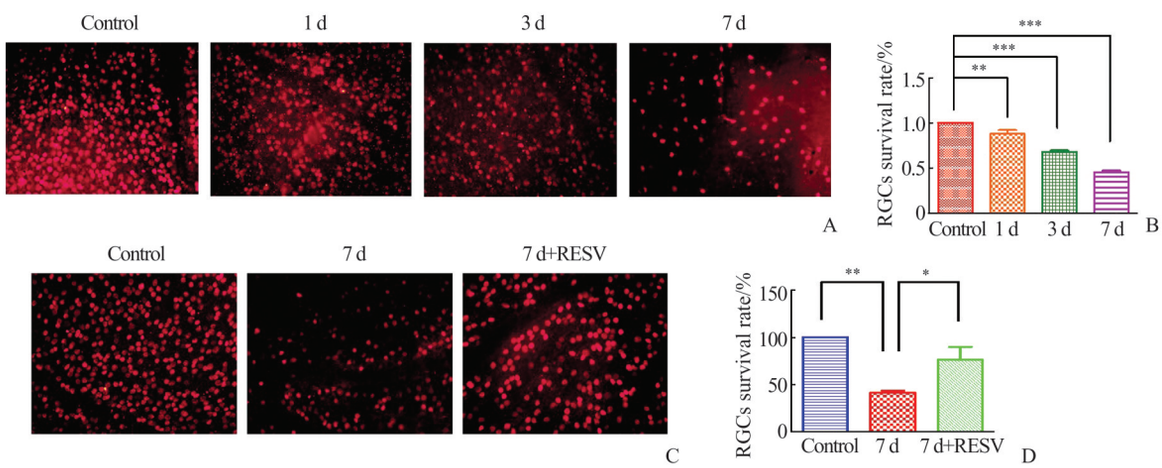


图 1　白藜芦醇干预后对急性高眼压损伤视网膜神经节细胞的作用

A. Control 组、1 d、3 d 和 7 d 组中视网膜铺片中视网膜神经节细胞的计数；B. 定量分析各组视网膜神经节细胞的计数；C. Control 组、7 d 和 7 d＋白藜芦醇干预组中视网膜神经节细胞的铺片；D. 定量分析各组视网膜神经节细胞的存活率。数据显示为均数±标准差（n=3 retinas/组），$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

2.2　在小鼠急性高眼压损伤中白藜芦醇处理阻断了 TLR4/NF-κB 信号激活　为了评估小鼠视网膜急性高眼压损伤对 TLR4/NF-κB 通路的影响，我们采用了 Western Blot 检测 TLR4、NF-κB 蛋白的表达水平。结果显示，急性高眼压损伤后第 1 天视网膜中 TLR4 蛋白的表达比 Control 组显著上调（$P<0.05$），在损伤后第 3 天，TLR4 的表达达到峰值（$P<0.01$），并且一直持续到损伤后第 7 天（$P<0.05$），如图 2A 所示。同时，NF-κB 蛋白的表达呈先升高再下降的趋势，并且损伤组中蛋白的表达量与 Control 组相比差异均有统计学意义（$P<0.001$；$P<0.001$；$P<0.001$），如图 2B 所示。

为了研究给予白藜芦醇处理后对急性高眼压损伤后 TLR4、NF-κB 蛋白表达的影响，我们分析了 TLR4 和 NF-κB 蛋白表达最多的 3 d 组。我们观察到，给予白藜芦醇处理后的 3 d 组视网膜中 TLR4 蛋白的表达比单独损伤 3 d 组显著下降（$P<0.05$），如图 2C 所示；此外，白藜芦醇处理后 3 d 组视网膜中 NF-κB 蛋白的水平比单独损伤 3 d 组也明显降低（$P<0.01$），如图 2D 所示。

2.3　白藜芦醇治疗逆转了急性高眼压损伤导致的视网膜功能障碍　以往的研究[14-15]利用 Scotopic 视网膜电图分析视网膜急性高眼压损伤对视网膜功能的影响。为了进一步评估白藜芦醇治疗后对视网膜功能的影响，我们首先观察到，在视网膜急性高眼压损伤后视网膜电图 A 波和 B 波的振幅明显降低，并且呈现时间依赖性，如图 3A～3C 所示。进一步分析腹腔给予白藜芦醇治疗后对视网膜功能的

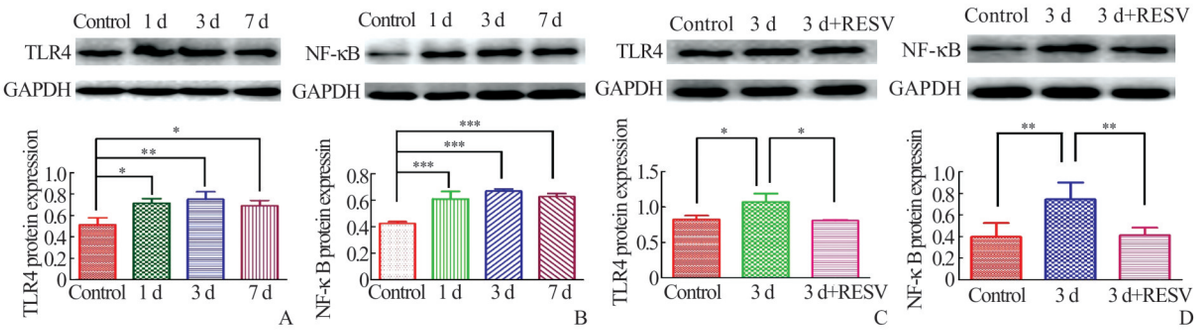


图2 白藜芦醇处理减少急性高眼压损伤诱导TLR4、NF-κB蛋白表达的结果及比较

A. Control、1 d、3 d和7 d组视网膜中TLR4蛋白的表达和定量分析；B. Control、1 d、3 d和7 d组视网膜中NF-κB蛋白的表达和定量分析，数据表示为均数±标准差（n=3 retinas/组），$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$；C. Control、3 d组和3 d+白藜芦醇组处理组视网膜TLR4蛋白的水平和统计分析，数据显示为均数±标准差（n=3 retinas/组），$^{*}P<0.05$；D. Control、3 d组和3 d+白藜芦醇组处理组中视网膜NF-κB蛋白的水平和统计分析，数据显示为均数±标准差（n=4 retinas/组），$^{**}P<0.01$

影响。结果显示，白藜芦醇治疗后3 d组视网膜电图A和B波的振幅要比未给予白藜芦醇干预组显著升高（$P<0.05$），如图3D～3F所示。

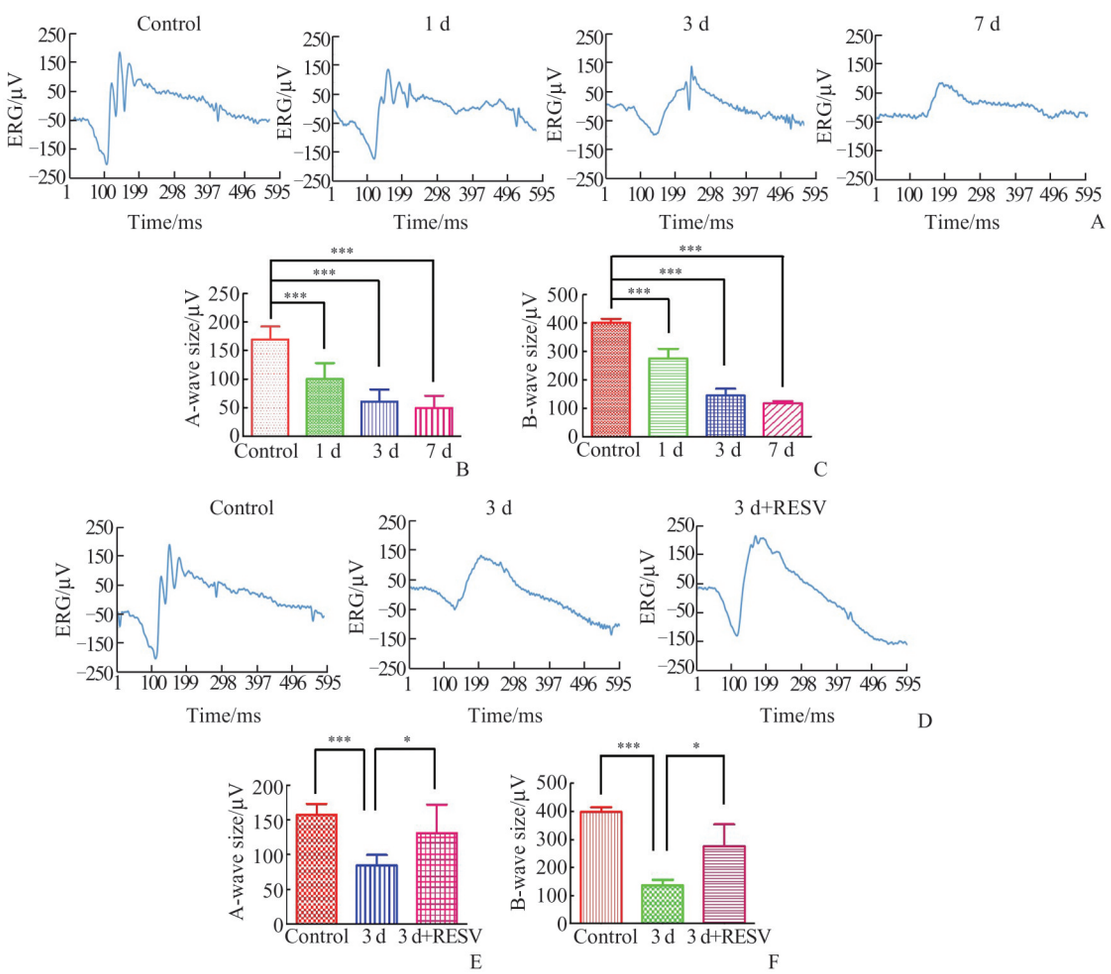


图3 白藜芦醇治疗阻止了急性高眼压损伤引起的视网膜功能下降

A. Control、1 d、3 d和7 d组的视网膜电图；B. 定量比较各组视网膜电图A波的大小，数据表示为均数±标准差（n=5 retinas/组），$^{***}P<0.001$；C. 定量比较各组视网膜电图B波的大小，数据表示为均数±标准差（n=4 retinas/组），$^{***}P<0.001$；D. Control、3 d和3 d+白藜芦醇治疗组中典型的视网膜电图；E. 定量比较各组视网膜电图A波的大小，数据表示为均数±标准差（n=5 retinas/组），$^{*}P<0.05$，$^{***}P<0.001$；F. 定量分析各组视网膜电图B波的大小，数据表示为均数±标准差（n=6 retinas/组），$^{*}P<0.05$，$^{***}P<0.001$

3　讨论

急性青光眼的特征为眼内压急剧升高超过视网膜灌注压而导致视网膜神经节细胞不可逆性死亡和视功能进行性丧失[16]。研究[17]显示，青光眼是全球第二大致盲性眼病，预计到2040年将有1.118亿人次受影响。临床上目前主要通过降低眼压来治疗青光眼，然而尽管患者眼压被控制在正常范围内，视网膜神经节细胞仍在进行性丢失。因此需要研究相关药物来保护青光眼视网膜神经节细胞。以往有研究[18]得出，白藜芦醇能够抑制MAPK级联反应减少过氧化氢诱导的视网膜神经节细胞凋亡。本研究中我们观察到，腹腔注射白藜芦醇后能够减少急性高眼压导致的视网膜神经节细胞死亡和视网膜电图A波和B波振幅的下降，同时可能部分通过抑制TLR4/NF-κB通路激活来起到保护作用。

TLR4信号是缺血再灌注损伤中一个重要的炎症启动因子，负责启动炎症和免疫应答，TLR4信号激活通过衔接蛋白MyD88传递，并进一步激活炎症相关蛋白NF-κB信号级联[19]。TLR4活化后能够增强NF-κB表达并且促使其由细胞质转移到细胞核中，从而激活促炎症因子表达[20]。视网膜组织中表达TLR4[21]，而且TLR4在脑和视网膜缺血损伤中发挥重要作用。研究[22]表明，视网膜缺血再灌注后TLR4表达增加，进而上调MyD88和TRAF6来激活NF-κB，从而刺激IL-18、IL-1β等促炎症因子表达，最终导致视网膜神经元死亡。此外，在TLR4敲除型小鼠视网膜缺血再灌注模型中，阻断TLR4的表达可降低神经元细胞中IL-1β和IL-18的分泌和减少小鼠视网膜神经节细胞的凋亡[20]。以往的研究结果[23]认为，褪黑素通过阻止TLR4/NF-κB信号通路活化来减少大鼠局部性缺血再灌注导致的脑白质损伤。我们在本研究中发现，白藜芦醇能够抑制小鼠急性高眼压损伤引起TLR4/NF-κB信号通路的激活。SIRT1是白藜芦醇作用的靶蛋白[24]，在人脐静脉内皮细胞中，脂多糖干预后可以激活TLR4表达、促使基质金属蛋白酶3和9的分泌，并且可以明显减少SIRT1的表达，而给予白藜芦醇处理后能够阻断SIRT1的减少和基质金属蛋白酶3和9的增多；然而同时给予SIRT1抑制剂EX527干预后，人脐静脉内皮细胞基质金属蛋白酶3和9的表达又增多，因此白藜芦醇阻断TLR4的激活至少部分通过依赖SIRT1的激活[25]。另外，有研究[26]显示同时给予白藜芦醇和EX527处理剥夺了白藜芦醇对氧化低密度脂蛋白激活的血小板中TLR4蛋白高表达的抑制作用。NF-κB作为炎症反应中重要的成员，能够介导炎症因子的转录、表达和释放，并且NF-κB的活性受到TLR4的影响。在氧化低密度脂蛋白活化血小板的体外模型中，白藜芦醇抑制TLR4的表达以及Akt的磷酸化[26]，Akt作为NF-κB通路的上游分子，Akt能够先磷酸化IKKα，进而磷酸化NF-κB[27]。并且有研究结果[28]显示，白藜芦醇能够减轻TNF-α诱导的IκBα降解和炎症因子诱导的NF-κB的核转移，而减少主动脉中巨噬细胞的表达。因此，白藜芦醇抑制TLR4表达的同时也干扰NF-κB的活化，从而减弱炎症反应来保护视网膜神经节细胞和视网膜功能。

总而言之，本研究结果表明，白藜芦醇治疗能够减少小鼠急性高眼压损伤导致的视网膜神经节细胞死亡和视网膜功能降低，并且白藜芦醇的保护作用可能部分通过抑制TLR4/NF-κB信号激活。

参考文献

[1] FLORES-SÁNCHEZ B C, TATHAM A J. Acute angle closure glaucoma [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2019, 80(12): C174-C179.

[2] NAGARAJAN H, VETRIVEL U. Membrane dynamics simulation and virtual screening reveals potential dual natural inhibitors of endothelin receptors for targeting glaucomatous condition [J]. Life Sci, 2021, 269: 119082.

[3] LUO H, ZHUANG J, HU P, et al. Resveratrol delays retinal ganglion cell loss and attenuates gliosis-related inflammation from ischemia-reperfusion injury [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(10): 3879-3888.

[4] ZHANG M, YANG J, JI K, et al. Inhibition of p66Shc attenuates retinal ischemia-reperfusion injury-induced damage by activating the Akt pathway [J]. Exp Eye Res, 2022, 220: 109082.

[5] LUCA S V, MACOVEI I, BUJOR A, et al. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(4): 626-659.

[6] ZHOU D D, LUO M, HUANG S Y, et al. Effects and mechanisms of resveratrol on aging and age-related diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 9932218.

[7] SHI Y, LIU Y, WU C, et al. N,N-Dimethyl-3β-hydroxycholenamide attenuates neuronal death and retinal inflammation in retinal ischemia/reperfusion injury by inhibiting Ninjurin 1 [J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 91.

[8] JI K, LI Z, LEI Y, et al. Resveratrol attenuates retinal

ganglion cell loss in a mouse model of retinal ischemia reperfusion injury via multiple pathways [J]. Exp Eye Res, 2021, 209: 108683.

[9] GE Y, ZHANG R, FENG Y, et al. Mbd2 mediates retinal cell apoptosis by targeting the lncRNA Mbd2-AL1/miR-188-3p/Traf3 Axis in ischemia/reperfusion injury [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19: 1250-1265.

[10] YANG J, YANG N, LUO J, et al. Overexpression of S100A4 protects retinal ganglion cells against retinal ischemia-reperfusion injury in mice [J]. Exp Eye Res, 2020, 201: 108281.

[11] LI Z, XIE F, YANG N, et al. Krüppel-like factor 7 protects retinal ganglion cells and promotes functional preservation via activating the Akt pathway after retinal ischemia-reperfusion injury [J]. Exp Eye Res, 2021, 207: 108587.

[12] XIE F, LI Z, YANG N, et al. Inhibition of heat shock protein B8 alleviates retinal dysfunction and ganglion cells loss via autophagy suppression in mouse axonal damage [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(6): 28.

[13] ZENG S, DU L, LU G, et al. CREG protects retinal ganglion cells loss and retinal function impairment against ischemia-reperfusion injury in mice via Akt signaling pathway [J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(10): 6018-6028.

[14] LEE D, NAKAI A, MIWA Y, et al. Retinal degeneration induced in a mouse model of ischemia-reperfusion injury and its management by pemafibrate treatment [J]. FASEB J, 2022, 36(9): e22497.

[15] YE Z, LI X, ZHENG D, et al. Intravitreally injected methylene blue protects retina against acute ocular hypertension in rats [J]. Curr Eye Res, 2022, 47(1): 91-101.

[16] CHI W, CHEN H, LI F, et al. HMGB1 promotes the activation of NLRP3 and caspase-8 inflammasomes via NF-κB pathway in acute glaucoma [J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 137.

[17] THAM Y C, LI X, WONG T Y, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis [J]. Ophthalmology, 2014, 121(11): 2081-2090.

[18] YE M J, MENG N. Resveratrol acts via the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway to protect retinal ganglion cells from apoptosis induced by hydrogen peroxide [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 4878-4886.

[19] VILAHUR G, BADIMON L. Ischemia/reperfusion activates myocardial innate immune response: The key role of the toll-like receptor [J]. Front Physiol, 2014, 5: 496.

[20] LIU J, ZHANG N, ZHANG M, et al. N-acetylserotonin alleviated the expression of interleukin-1β in retinal ischemia-reperfusion rats via the TLR4/NF-κB/NLRP3 pathway [J]. Exp Eye Res, 2021, 208: 108595.

[21] ISHIZUKA F, SHIMAZAWA M, INOUE Y, et al. Toll-like receptor 4 mediates retinal ischemia/reperfusion injury through nuclear factor-κB and spleen tyrosine kinase activation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(8): 5807-5816.

[22] QI Y, ZHAO M, BAI Y, et al. Retinal ischemia/reperfusion injury is mediated by Toll-like receptor 4 activation of NLRP3 inflammasomes [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(9): 5466-5475.

[23] ZHAO Y, WANG H, CHEN W, et al. Melatonin attenuates white matter damage after focal brain ischemia in rats by regulating the TLR4/NF-κB pathway [J]. Brain Res Bull, 2019, 150: 168-178.

[24] ZHANG T, CHI Y, KANG Y, et al. Resveratrol ameliorates podocyte damage in diabetic mice via SIRT1/PGC-1α mediated attenuation of mitochondrial oxidative stress [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 5033-5043.

[25] ZHANG M, XUE Y, CHEN H, et al. Resveratrol inhibits MMP3 and MMP9 expression and secretion by suppressing TLR4/NF-κB/STAT3 activation in Ox-LDL-treated HUVECs [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9013169.

[26] SUN J, ZHANG M, CHEN K, et al. Suppression of TLR4 activation by resveratrol is associated with STAT3 and Akt inhibition in oxidized low-density lipoprotein-activated platelets [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 836: 1-10.

[27] BAI D, UENO L, VOGT P K. Akt-mediated regulation of NFkappaB and the essentialness of NFkappaB for the oncogenicity of PI3K and Akt [J]. Int J Cancer, 2009, 125(12): 2863-2870.

[28] REPOSSI G, DAS U N, EYNARD A R. Molecular basis of the beneficial actions of resveratrol [J]. Arch Med Res, 2020, 51(2): 105-514.

(2023-11-24 收稿)
编辑 孙孝云