

白藜芦醇防治脑梗死的作用机制研究进展

杨琴, 周涛*, 王友华

重庆市大足区人民医院 重症医学科, 重庆 402360

摘要: 脑梗死是人类第三大死因和第一大致残原因, 如何提高防治脑梗死的疗效成为社会广泛关注的焦点。白藜芦醇属于二苯乙烯类多酚, 具有广泛的生物活性, 可通过抑制炎症反应、抗氧化应激反应、增强细胞自噬和能量代谢、促进突触生长、降低脑缺血区神经细胞凋亡、保护血脑屏障的功能和结构等途径发挥防治脑梗死的作用。对白藜芦醇防治脑梗死的作用机制进行综述, 为白藜芦醇临床治疗脑梗死提供新思路。

关键词: 白藜芦醇; 脑梗死; 炎症反应; 氧化应激反应; 细胞自噬; 能量代谢; 突触生长; 细胞凋亡; 血脑屏障

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2023)09 - 2374 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.043

Research progress on mechanism of resveratrol in prevention and treatment of cerebral infarction

YANG Qin, ZHOU Tao, WANG You-hua

Intensive Care Medicine, The People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China

Abstract: Cerebral infarction is the third leading cause of death and primary cause of disability in humans, and how to improve the efficacy of cerebral infarction has become a widespread focus of attention in society. Resveratrol is a kind of stilbene polyphenol, which has wide activities, and plays a role in prevention and treatment of ischemic stroke by inhibiting inflammatory response, antioxidant stress response, enhancing autophagy and energy metabolism, promoting synaptic growth, reducing neuronal apoptosis in cerebral ischemia area, and protecting the function and structure of blood-brain barrier. This article reviews mechanism of resveratrol in prevention and treatment of cerebral infarction, and provides new ideas for treatment of cerebral infarction with resveratrol.

Key words: resveratrol; cerebral infarction; inflammatory response; oxidant stress response; autophagy; energy metabolism; synaptic growth; cell apoptosis; blood-brain barrier

脑梗死是人类第 3 大死因和第 1 大致残原因, 通常是由于大脑主要动脉闭塞导致脑血流量水平下降所引起^[1]。脑组织血供下降会产生低水平的氧气和葡萄糖, 导致细胞的能量代谢减少, 引发炎症、氧化应激反应、细胞凋亡、细胞自噬、神经元死亡等多种病理改变, 导致神经功能缺损^[2]。血流恢复是脑梗死治疗的唯一有效方法, 相当多的患者预后仍然较差, 可能是由于受损组织再灌注, 导致神经症状发生脑缺血再灌注损伤^[3]。如何提高脑梗死的疗效成为社会广泛关注的焦点。白藜芦醇属于二苯乙烯类多酚, 存在于葡萄、桑葚、花生和石榴中, 具有抗炎、抗氧化、神经保护、心脏保护、抗癌等

广泛的生物活性, 临床用于心脑血管疾病、恶性肿瘤、肝肾疾病的治疗^[4-5]。白藜芦醇可通过抑制炎症反应、抗氧化应激反应、增强细胞自噬和能量代谢、促进突触生长、降低脑缺血区神经细胞凋亡、保护血脑屏障的功能和结构等途径发挥防治脑梗死的作用。本文对白藜芦醇防治脑梗死的作用机制进行综述, 为白藜芦醇临床治疗脑梗死提供新思路。

1 抑制炎症反应

1.1 抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) /核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路

TLR4/NF- κ B 是典型的炎症反应途径, 缺血、缺氧等调节均可刺激 TLR4 活化, 进而激活 NF- κ B

收稿日期: 2023-05-29

基金项目: 重庆市卫生健康委医学科项目 (2023WSJK017)

作者简介: 杨琴 (1994—), 女, 重庆大足人, 主管护师, 本科, 研究方向为血液净化、重症超声。E-mail: 18523109801@163.com

*通信作者: 周涛 (1987—), 男, 护师, 本科, 研究方向为重症患者呼吸治疗、血液净化。E-mail: 48129311@qq.com

炎症途径,加剧神经细胞的炎性损伤^[6]。Lei等^[7]将白藜芦醇预处理局灶性脑缺血大鼠,结果10、100 mg/kg白藜芦醇能显著降低脑水肿、脑梗死面积、神经功能缺损评分,下调NF- κ B、TLR4蛋白和环氧化酶-2(COX-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)基因的表达水平,有效减轻大鼠血液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 的水平,提示白藜芦醇通过下调TLR4/NF- κ B信号通路以减轻脑梗死引起的炎症反应。1项白藜芦醇治疗脑梗死大鼠的研究中,20、50、100 mg/kg白藜芦醇呈剂量相关性降低大鼠缺血区脑组织中TNF- α 、IL-1 β 基因的表达,也证实通过下调TLR4/NF- κ B信号通路发挥抗炎活性^[8]。马毅等^[9]对脑缺血再灌注损伤大鼠使用10、20、40 mg/kg白藜芦醇进行治疗,结果白藜芦醇不仅呈浓度相关性降低神经功能缺损评分,还能降低海马区组织NF- κ B的吸光度值,对减轻炎症损伤发挥积极意义。1项白藜芦醇用于脑缺血再灌注大鼠的实验结果显示,脑缺血可促使脑组织细胞中HSP70蛋白的表达,HSP70蛋白可抑制NF- κ B信号通路减轻炎症反应,减轻神经细胞炎症损伤,提示白藜芦醇通过促使HSP70蛋白表达发挥更好的神经保护作用^[10]。

1.2 激活磷脂肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路

PI3K/Akt信号通路是参与缺血性脑损伤神经保护的最重要的信号通路,参与缺血性脑损伤的炎症介质的表达变化,白藜芦醇可通过激活PI3K/Akt信号通路发挥抗炎活性^[11]。Lei等^[11]使用白藜芦醇治疗大鼠局灶性脑缺血,结果100 mg/kg白藜芦醇显著降低脑缺血引起的脑水肿和神经功能缺损,通过下调PI3K/Akt信号通路以减轻脑缺血引起的炎症反应,显著降低IL-1、COX-2、TNF- α 基因的表达,抑制中性粒细胞细胞的浸润,提示PI3K/Akt是白藜芦醇减轻脑梗死炎症反应的治疗靶点。雷军荣等^[12]使用40 mg/kg白藜芦醇可显著降低脑缺血再灌注大鼠的脑梗死体积和神经损伤评分,显著降低髓过氧化物酶(MPO)、TNF- α 的水平,上调p-Akt的表达,使用Akt抑制剂可阻断白藜芦醇的上述活性,提示白藜芦醇主要通过激活PI3K/Akt信号通路发挥抗炎活性。

1.3 抑制多种炎症因子表达

大量炎症细胞、炎症细胞参与脑梗死的病理进程,调节免疫反应平衡,抑制炎症因子的分泌对减

轻神经炎性损伤具有重要临床意义^[13]。Yang等^[14]使用白藜芦醇预处理脑缺血再灌注大鼠,结果发现,50 mg/kg白藜芦醇连续治疗7 d后,大鼠的神经功能缺损显著下降,白藜芦醇预处理能显著促进脑缺血组织的Tregs的表达,进而促进IL-10的分泌,降低IL-6、TNF- α 的水平,进而发挥神经保护作用。Dou等^[15]采用白藜芦醇治疗大鼠局灶性脑缺血的实验发现,200 mg/kg白藜芦醇能逆转脑梗死引起的大鼠小肠上皮和血管的通透性升高,促使血清中IL-3、IL-4、TNF- α 、 γ -干扰素(IFN- γ)多种炎症因子的水平降低和基因表达水平下降,显著降低大鼠的炎症反应和脑梗死体积,其机制主要通过促使Th1/Th2平衡Th2转化,Treg/Th17平衡向Treg转化,通过调节免疫反应减轻神经炎症反应。1项白藜芦醇治疗大鼠脑缺血的实验中,25、50 mg/kg白藜芦醇通过抑制脑组织中IL-6、TNF- α 的表达显著降低脑组织的严重程度,减轻神经炎性损伤^[16]。赵晶晶等^[17]研究也证实,25 μ mol/L白藜芦醇预处理短暂性全脑缺血大鼠,能通过下调星形胶质细胞分泌IL-6、TNF- α 等炎症因子,以减轻脑缺血再灌注引起的炎症反应。张莉峰等^[18]报道,2.5、5、10 mg/kg白藜芦醇呈剂量相关性降低脑缺血再灌注大鼠脑梗死体积,减轻神经功能缺损评分,其机制与抑制缺血区组织TNF- α 的表达有关。Ma等^[19]将白藜芦醇用于治疗小鼠局灶性脑缺血的实验发现,100 mg/kg白藜芦醇能逆转脑缺血引起的小鼠大脑组织中miR-155的表达,可促使小胶质细胞M2极化,进而降低IL-6、IL-1等炎症因子的分泌,表明白藜芦醇通过抑制miR-155促进小胶质细胞的M2极化和减轻脑缺血后的神经炎症。

2 抗氧化应激反应

2.1 调节氧化产物的分泌

丙二醛(MDA)、MPO、超氧化歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)多种氧化物参与机体氧化应激反应,其水平与机体脂质过氧化反应程度密切相关。Lu等^[20]使用大脑中动脉阻断建立大动脉闭塞大鼠模型,经1、5、20 mg/kg白藜芦醇纳米颗粒动脉内治疗,结果显示,白藜芦醇呈浓度相关性降低神经功能缺损评分,显著降低大脑皮质区域的MDA水平,发挥显著抗氧化应激的作用。王世全等^[21]通过ip白藜芦醇治疗大鼠局灶性脑缺血,结果20 mg/kg白藜芦醇能明显降低脑梗死面积和神经功能缺损评分,降低脑组织匀浆中

MDA、MPO 水平,提高 SOD 活性,发挥抗氧化应激作用。1 项白藜芦醇预处理脑缺血再灌注大鼠的实验中,20 mg/kg 白藜芦醇显著降低了大鼠大脑皮质匀浆中的 MDA 水平,提高 SOD、CAT、GSH 水平,提示白藜芦醇通过下调大脑皮质中骨桥蛋白上调一氧化氮合成酶的蛋白和基因的表达,发挥抗氧化应激活性^[22]。Ashafaq 等^[23]采用白藜芦醇预处理脑梗死大鼠,结果 125、250、500 mg/kg 白藜芦醇纳米颗粒不仅能改善大鼠的行为缺陷、记忆功能,还能提高 SOD、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、谷胱甘肽还原酶(GR)、谷胱甘肽转硫酶(GST)水平,以剂量相关性保护大脑皮层中 Na-K-ATP 酶的活性,以此发挥抗氧化应激活性。Grewal 等^[24]使用 30 mg/kg 白藜芦醇预处理手术建立脑缺血再灌注小鼠的实验发现,白藜芦醇能显著改善小鼠的记忆功能和运动功能,显著缩小脑梗死的面积,显著提高脑组织中 SOD、GSH 的活性,发挥抗氧化应激作用,对神经细胞发挥保护作用。

2.2 调节微量金属元素的分布

镁、锌、硒等有益微量金属元素以及铁、铜、铝、砷等有害微量金属元素参与脑缺血性疾病的病理变化进程,与氧化自由基的形成、抗氧化活性、脂质过氧化等多种途径有关^[25]。Ro 等^[26]使用白藜芦醇预处理脑缺血损伤大鼠,发现 20 mg/kg 白藜芦醇能显著降低大鼠大脑皮层中 MDA 的水平,显著提高大脑皮层中镁、锌、硒水平,降低铅的水平,提高皮质匀浆中 CAT、SOD 的水平,证实了白藜芦醇可通过调节大脑皮层中微量元素的水平提高抗氧化活性,以保护大脑神经细胞。Lin 等^[27]研究证实,20 mg/L 白藜芦醇能逆转由于脑缺血引起的大脑皮层铁、铜、铝、砷等有害微量金属元素的过载,进一步提高 CAT、SOD 活性,增强抗氧化活性,显著降低脑缺血引起的神经功能损伤。

2.3 上调核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) /血红素氧合酶-1 (HO-1) 信号通路

Nrf2/HO-1 信号通路是氧化应激反应的经典途径,能通过调节多种细胞保护因子,清除氧化应激反应,减轻神经细胞缺血性损伤^[28]。Gao 等^[29]将白藜芦醇用于缺血缺氧性脑损伤新生大鼠的实验发现,20、40 mg/kg 白藜芦醇能显著降低幼鼠脑梗死和脑水肿面积,提高 SOD、CAT、GPX 的活性,降低 MDA 水平,上调大脑皮质中胞质 HO-1 和核 Nrf2 的表达,表明白藜芦醇能通过正向调节 Nrf2/HO-1

信号通路抑制氧化应激反应,以减轻缺血再灌注引起的脑损伤。1 项白藜芦醇治疗脑梗死大鼠的实验中,50 mg/kg 白藜芦醇能降低 MDA 水平,提高 Nrf2、HO-1 表达,提高 CAT、SOD 水平,通过抗氧化作用发挥脑保护作用^[30]。

3 增强细胞自噬

3.1 增强线粒体自噬

线粒体自噬能够促使线粒体不断更新,恢复线粒体的功能和结构,维持和保护机体正常的能量代谢^[31]。有研究结果显示,30 mg/kg 白藜芦醇能显著降低线粒体损伤,提高 ATP 水平,提高 LC3B II、PHB2、TOM20、p62 等线粒体自噬相关蛋白的表达,使用自噬抑制剂干预后,可阻断白藜芦醇上述活性,进一步证实白藜芦醇对线粒体自噬的调控作用^[32]。Ye 等^[33]使用白藜芦醇干预大鼠皮质细胞进行体外实验,结果发现,1~30 μmol/L 白藜芦醇能呈浓度相关性提高神经细胞的活力,降低神经元凋亡,保护线粒体功能,并促进线粒体自噬,进一步提高 PINK1/Parkin 的表达,以此机制发挥神经保护作用。

3.2 下调激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

细胞自噬机体自我保护途径可维持组织器官正常的稳态,清除受损细胞,加快缺血区神经细胞的恢复。汪雷等^[35]使用白藜芦醇预处理线栓法建立的大脑中动脉阻塞后再灌注大鼠的实验发现,15 μg/g 白藜芦醇能显著降低脑梗死面积和神经功能缺损评分,增加尼氏体数量,经投射电子显微镜观察到内质网、中线粒体、内质网、双层膜拥有较多的自噬体,大脑组织中 PI3K、Akt、mTOR 自噬相关蛋白的表达明显下降,而联合 PI3K 抑制剂干预可见上述相关蛋白水平明显增加,结果表明,白藜芦醇可通过下调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控细胞自噬发挥脑缺血再灌注后的神经保护作用。

3.3 上调沉默信息调节因子 1 (Sirt1) 的表达

Sirt1 的表达能激活并增强细胞自噬,诱发神经保护作用^[36]。He 等^[36]在大脑中动脉闭塞大鼠脑再灌注时立即给予 100 mg/kg 白藜芦醇治疗,结果显示,白藜芦醇显著降低脑水肿和神经功能缺损评分,进一步上调 Sirt1 的表达,增加 LC3B-II/I 的比值,降低 p62 的水平,增强自噬的活性,并通过联合特异性自噬体干预发现,白藜芦醇通过诱导自噬来抑制 NLRP3 炎症小体的激活,表明白藜芦醇可通过上调 Sirt1 的表达增强细胞自噬,发挥脑缺血

再灌注损伤的神经保护作用。在白藜芦醇治疗大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的实验中, 15、40 mg/kg 白藜芦醇可显著减轻大鼠皮质区病理学改变, 上调 Sirt1、LC3 基因和蛋白水平, 提高 LC3 II/I 比值, 降低脑梗死体积, 结果证实白藜芦醇可通过上调 Sirt1 表达增强细胞自噬发挥脑组织保护作用^[37]。

4 增强能量代谢

4.1 上调 Sirt1/AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路

Sirt1/AMPK 参与脑缺血病变的病理进程, Sirt1/AMPK 的激活能增强线粒体抗氧化能力, 促进 ATP 的形成, 增强细胞能量代谢^[38]。王永久等^[39]将白藜芦醇用于治疗复发性脑卒中大鼠的实验发现, 25 mg/kg 白藜芦醇能显著降低缺血核心区的 rCBF, 减轻单次和双次脑梗死的体积和神经功能缺损评分, 显著提高 Sirt1、AMPK 的活性, 增加缺血组织中 ATP 的水平, 提示白藜芦醇能通过上调 Sirt1/AMPK 的活性来提高脑缺血的能量代谢, 发挥神经保护作用。Wan 等^[40]建立大鼠大脑中动脉闭塞模型, 之前给予 20 mg/kg 白藜芦醇进行预处理, 结果给予白藜芦醇预处理的大鼠脑梗死面积、神经功能缺损评分更低, 能进一步上调 p-AMPK、SIRT1 蛋白的表达, 提高半暗区 ATP 的水平, 促进脑组织的能量代谢恢复, 表明白藜芦醇通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路发挥神经保护作用。1 项白藜芦醇预处理局灶性脑缺血大鼠的实验中, 1.9 mg/kg 白藜芦醇可显著降低脑梗死面积, 显著减轻神经组织损伤, 保留神经元活力, 逆转脑缺血引起的葡萄糖转运蛋白 3 (GLUT3) 基因和蛋白的上调, 显著降低星形胶质细胞中 GLUT3、神经胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 的水平, 增加 SIRT1、AMPK 的磷酸化, 表明白藜芦醇通过上调 GLUT3 表达发挥神经保护作用^[41]。Koronowski 等^[42]使用白藜芦醇治疗短暂性大脑中动脉闭塞大鼠的实验发现, 脑缺血再灌注可引起 Sirt1 的水平下降, 进而导致糖酵解下降, 使用 10 mg/kg 白藜芦醇进行干预, 能进一步上调 Sirt1、葡萄糖转运蛋白的水平, 以 Sirt1 依赖性增强神经元糖酵解效率, 促进缺血区域 ATP 的形成, 以保护缺血半暗带的神经元。Shi 等^[43]将白藜芦醇用于治疗脑缺血大鼠发现, 5 mg/kg 白藜芦醇联合康复训练能促使大鼠神经运动功能恢复, 其作用机制与上调 BDNF/TrkB 信号通路以促使神经功能恢复有关。

4.2 促进缺血后 ATP 的形成

脑缺血可导致缺血区脑组织处于缺氧状态, 线粒体无法提供正常能量代谢所需的 ATP 水平^[44]。Lopez 等^[44]将白藜芦醇用于原代神经元-星形胶质细胞的体外实验发现, 65 mg/mL 白藜芦醇能够显著提高星形胶质细胞的呼吸速率, 通过乙酰辅酶 A 进行耦合, 显著提高细胞中 ATP 的水平, 显著增强细胞的脑缺血耐受能力, 发挥更好的神经保护作用。Yao 等^[45]将白藜芦醇用于神经祖细胞的体外实验和脑缺血大鼠的体内实验发现, 10 mg/kg 白藜芦醇能促进神经祖细胞的线粒体生物发生、分化、代谢、成熟, 增强神经祖细胞移植治疗脑缺血大鼠的效果, 促使大鼠的神经功能恢复和能量代谢水平, 提示白藜芦醇通过恢复线粒体生物发生恢复神经组织内线粒体代谢水平, 以恢复神经功能。

5 促进突触生长

5.1 激活音猬因子 (Shh) 信号通路

Shh 信号通路参与细胞凋亡、血管生成、突触胶质生成、神经发生等多种生理病理进程, Shh 可以剂量相关性促进神经突触生长, 促进神经功能的恢复^[46]。Yu 等^[47]使用 10 mg/kg 白藜芦醇干预脑缺血大鼠, 发现白藜芦醇可降低 mNSS、Bederson、Longa 评分和神经功能缺损, 促进神经干细胞和前体细胞的增殖和迁移, 促使神经元的分化和成熟, 促进神经突触的重塑和生物发生, 其机制为白藜芦醇通过激活 Shh 信号通路促进神经功能恢复有关。Yu 等^[48]使用 15、30 mg/kg 白藜芦醇预处理中风大鼠的实验显示, 白藜芦醇能显著减轻神经功能损伤, 降低 mNSS、Bederson、Longa 评分, 进而减少脑梗死体积, 降低神经细胞死亡, 其机制与白藜芦醇激活 Shh 信号通路促进神经组织恢复有关。

5.2 提高脑组织缺血区突触素的表达

突触素是突触发生的标志物, 能促进突触生长, 增加突触数量, 加快突触重塑^[49]。余萍萍等^[49]使用白藜芦醇治疗脑缺血再灌注大鼠的实验证实, 30 mg/kg 白藜芦醇能通过促进脑组织缺血区突触素的表达, 进而促进突触重塑, 促使神经功能恢复, 减轻脑梗死面积。

6 降低脑缺血区神经细胞凋亡

6.1 调控多种信号通路

JAK2/STAT3、PI3K/Akt/mTOR、Sirt1/叉头转录因子 (FOXO1)、Wnt/ β -catenin 等多种信号通路参与脑缺血区神经细胞的凋亡进程, 阻止细胞凋亡对

挽救半暗带区神经细胞具有积极意义。将白藜芦醇用于脑缺血再灌注大鼠的实验发现, 40 mg/kg 白藜芦醇可显著减轻脑梗死体积, 降低 Tunel 阳性细胞的水平, 显著降低脑组织细胞凋亡, 其机制与下调 JNK、p38 的表达有关^[50]。Hou 等^[51]使用白藜芦醇预处理中风大鼠的实验中, 20 nmol/mL 白藜芦醇预处理能显著降低神经功能缺损评分、神经病理改变和脑梗死面积, 可提高 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、p-JAK2、p-STAT3 水平, 进一步降低神经元凋亡, 提示白藜芦醇通过上调 JAK2/STAT3 和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥神经保护作用。曹自为等^[52]将白藜芦醇预处理脑缺血再灌注大鼠, 发现 100 mg/kg 白藜芦醇在各时间点降低 mNSS 评分, 提高脑梗死组织中 Sirt1、FoxO1、Bcl-2 的基因和蛋白表达水平, 提示白藜芦醇可通过激活 Sirt1/FoxO1 信号通路以减轻神经细胞凋亡。汤海波等^[53]在白藜芦醇干预脑缺血再灌注大鼠的实验中证实, 10、20、40 mg/kg 白藜芦醇可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路显著减轻神经功能缺损和脑梗死面积, 提高 Bcl-2 的表达, 减轻神经细胞凋亡。张萌等^[54]研究表明, 10、20、40 mg/kg 白藜芦醇可显著降低神经功能缺损评分, 减轻神经功能损伤, 降低 Bax 的表达, 升高 Bcl-2 的表达, 以抑制细胞凋亡减轻神经损伤。

6.2 阻止胶质细胞异常活化

胶质细胞参与中枢神经系统的发育和稳态, 胶质细胞异常激活能促使多种神经毒性因子和炎症因子分泌, 增强神经元损伤, 导致神经细胞凋亡, 造成神经继发性损伤^[55]。余萍萍等^[37]使用白藜芦醇治疗脑缺血再灌注大鼠的实验发现, 30 mg/kg 白藜芦醇能提高大鼠的存活率, 显著减轻神经功能缺损评分、脑梗死体积, 降低 Caspase-3 蛋白的表达, 增加神经元特异性核蛋白 (NeuN) 的表达水平, 机制与白藜芦醇阻止脑缺血后引起星形胶质细胞异常活化发挥抗细胞凋亡有关。1 项白藜芦醇治疗缺血性脑损伤大鼠的实验发现, 200 mg/kg 白藜芦醇能显著减轻小鼠神经元萎缩、凋亡等病理损伤, 阻止小胶质细胞活化, 显著抑制小胶质细胞中 MMP-9 的表达, 发挥神经保护作用^[55]。

7 保护血脑屏障的功能和结构

血脑屏障是保护中枢神经系统最重要的屏障结构, 大量炎症细胞浸润、细胞凋亡、炎症刺激均可导致血脑屏障功能和结构遭受破坏, 进而造成中枢神经损伤^[56]。石峰等^[56]在白藜芦醇治疗局灶性脑

缺血大鼠的实验发现, 30 mg/kg 白藜芦醇能显著减轻脑梗死体积和神经功能缺损评分, 减少神经元凋亡, 其机制通过上调 Wnt/ β -catenin/GSK-3 β 信号通路, 以逆转脑缺血引起的血脑屏障通透性增大, 减轻血脑屏障损伤。张晋霞等^[57]在白藜芦醇治疗脑缺血再灌注大鼠的研究中发现, 10、20、40 mg/kg 白藜芦醇呈剂量相关性降低神经功能评分、伊文思蓝含量、脑水肿程度, 其机制通过降低脑组织中细胞间黏附分子 1 (ICAM-1)、血管细胞间黏附分子 1 (VCAM-1) 的表达, 显著降低血脑屏障的通透性, 保护血脑屏障的超微结构。

8 结语

尽管白藜芦醇仍然为没有批准用于治疗脑梗死的有效药物, 但医学界进行了一系列动物模型、细胞培养的实验, 旨在为白藜芦醇治疗脑梗死提供最有效的循证支持。白藜芦醇可通过减轻炎症反应、降低氧化反应、增强细胞自噬和能量代谢、促进突触重塑、抑制细胞凋亡、保护血脑屏障等多途径发挥防治脑梗死的作用。虽然白藜芦醇在动物全身给药时表现出显著的活性, 但其较差的生物利用度使该药物本身不适合临床使用, 为了克服这些缺点, 研究中出现了一些新的封装策略和纳米技术, 并可促使白藜芦醇向特定作用部位运输, 可为白藜芦醇的新药开发提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tscherpel C, Dern S, Hensel L, *et al.* Brain responsiveness provides an individual readout for motor recovery after stroke [J]. *Brain*, 2020, 143(6):1873-1888.
- [2] Chollet F. Pharmacologic approaches to cerebral aging and neuroplasticity: Insights from the stroke model [J]. *Dialogues Clin Neuro*, 2013, 15(1): 67-76.
- [3] 顾一名, 曹月洲, 王斌, 等. 急性缺血性脑卒中支架取栓首次成功再灌注的影响因素分析 [J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31(3): 226-229.
- [4] 田艳杰, 石爱民, 刘红芝, 等. 白藜芦醇的生物活性及其运载体系研究进展 [J]. *食品科学*, 2023, 44(1): 371-379.
- [5] Machado N D, Armas G V, Fernández M A, *et al.* Neuroprotective effects of resveratrol in ischemic brain injury [J]. *NeuroSci*, 2021, 2(3): 305-319.
- [6] Huang S, Hong Z, Zhang L, *et al.* HMGA2 Promotes brain injury in rats with cerebral infarction by activating TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Mediat Inflamm*,

- 2022, 4: 1376959.
- [7] Lei J R, Tu X K, Wang Y, *et al.* Resveratrol downregulates the TLR4 signaling pathway to reduce brain damage in a rat model of focal cerebral ischemia [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 3215-3221.
- [8] 孙玉洁, 姚岚, 赵萌, 等. 白藜芦醇对大鼠脑梗死模型缺血再灌注中炎症及炎性坏死的影响研究 [J]. *中国医学装备*, 2020, 17(10): 200-205.
- [9] 马毅, 曹军平, 树俊莲, 等. 白藜芦醇对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织中核因子- κ B 表达的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(9): 829-832.
- [10] 张小良, 高赛红, 杨迎春, 等. 大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤白藜芦醇与 HSP70 蛋白表达的关系 [J]. *解剖学研究*, 2018, 40(3): 185-188.
- [11] Lei J, Chen Q X. Resveratrol attenuates brain damage in permanent focal cerebral ischemia via activation of PI3K/Akt signaling pathway in rats [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(12): 1014-1020.
- [12] 雷军荣, 涂献坤, 张华斌, 等. 白藜芦醇通过激活 PI3K/Akt 信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2016, 21(7): 425-428.
- [13] 李一心, 范卫兵, 杨茜. 老年缺血性卒中颈动脉狭窄患者血清炎症因子水平检测的临床价值 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(3): 345-349.
- [14] Yang H N, Zhang A, Zhang Y Q, *et al.* Resveratrol pretreatment protected against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via expansion of T regulatory cells [J]. *J Stroke Cerebrovasc*, 2016, 25(8): 1914-1921.
- [15] Dou Z C, Rong X F, Zhao E X, *et al.* Neuroprotection of resveratrol against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice through a mechanism targeting gut-brain axis [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39: 883-898.
- [16] 郭勇, 杨茜, 张杰, 等. 白藜芦醇对大鼠脑缺血性损伤中 TNF- α 和 IL-6 水平的影响 [J]. *河北医科大学学报*, 2017, 38(9): 997-1000.
- [17] 赵晶晶, 杨振坤, 孙洁, 等. 白藜芦醇对脑缺血损伤后星形胶质细胞炎症反应的影响及其神经保护作用研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(8): 765-771.
- [18] 张莉峰, 滕军放, 袁学谦, 等. 白藜芦醇通过抑制 TNF- α 表达保护大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(1): 32-36.
- [19] Ma S, Fan L L, Li J C, *et al.* Resveratrol promoted the M2 polarization of microglia and reduced neuroinflammation after cerebral ischemia by inhibiting miR-155 [J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(8): 817-825.
- [20] Lu X W, Dong J D, Zheng D H, *et al.* Reperfusion combined with intraarterial administration of resveratrol-loaded nanoparticles improved cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Nanomed-Nanotechnol*, 2020, 28: 102208.
- [21] 王世全, 余良, 郭宁, 等. 白藜芦醇对大鼠局灶性脑缺血再灌注的治疗作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(16): 3057-3059.
- [22] Al-Dera H. Neuroprotective effect of resveratrol against late cerebral ischemia reperfusion induced oxidative stress damage involves upregulation of osteopontin and inhibition of interleukin-1beta [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2017, 68(1): 47-56.
- [23] Ashafaq M, Alam M I, Khan A, *et al.* Nanoparticles of resveratrol attenuates oxidative stress and inflammation after ischemic stroke in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107494.
- [24] Grewal A K, Singh N, Singh T G. Effects of resveratrol postconditioning on cerebral ischemia in mice: Role of the sirtuin-1 pathway [J]. *Can J Physiol Pharm*, 2019, 97(11): 1094-1101.
- [25] Alim I, Caulfield J T, Chen Y, *et al.* Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke [J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1262-1279.
- [26] Ro J H, Liu C C, Lin M C. Resveratrol mitigates cerebral ischemic injury by altering levels of trace elements, toxic metal, lipid peroxidation, and antioxidant activity [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199: 3718-3727.
- [27] Lin M C, Liu C C, Lin Y C, *et al.* Resveratrol protects against cerebral ischemic injury via restraining lipid peroxidation, transition elements, and toxic metal levels, but enhancing anti-oxidant activity [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(10): 1515.
- [28] 王明盛, 崔焕喜, 崔红凯, 等. Ngn2 调节 Nrf2/HO-1 对脑缺血模型大鼠脑微结构、角质细胞活性的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(33): 5298-5303.
- [29] Gao Y, Fu R R, Wang J, *et al.* Resveratrol mitigates the oxidative stress mediated by hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats via Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 440-449.
- [30] 乔会敏, 董梅, 陈林玉, 等. 白藜芦醇对脑梗死大鼠的脑保护作用及抗氧化机制研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2022, 30(6): 352-357.
- [31] 罗苑, 段小花, 杨丽萍, 等. 线粒体自噬相关信号通路和蛋白在脑缺血再灌注损伤中的作用及机制研究进展 [J]. *山东医药*, 2022, 62(14): 112-115.
- [32] 向菲, 李明航, 徐露, 等. 白藜芦醇通过促进线粒体自噬减轻小鼠脑缺血/再灌注损伤的实验研究 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(6): 815-821.
- [33] Ye M, Wu H, Li S G. Resveratrol alleviates oxygen/glucose deprivation/reoxygenation induced neuronal damage through induction of mitophagy [J]. *Mol Med Rep*,

- 2021, 23(1): 73.
- [34] 赵晓云, 韩影, 赵雅宁, 等. 抑制丝裂原活化蛋白激酶磷酸化对脑缺血后处理大鼠学习记忆及海马区神经细胞自噬的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(6): 487-491.
- [35] 汪雷, 胡火军, 马金阳, 等. 白藜芦醇对大鼠脑缺血再灌注损伤的作用 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(5): 303-307.
- [36] He Q I, Li Z, Wang Y, *et al.* Resveratrol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation through Sirt1-dependent autophagy induction [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 208-215.
- [37] 余萍萍, 王莉, 唐凡人, 等. 白藜芦醇对大鼠脑缺血/再灌注损伤后星形胶质细胞活化的影响 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(9): 1228-1233.
- [38] 廖伟, 张雷英, 刘鹏, 等. 脑缺血后大鼠室管膜下区 miR-34a 及其相关靶基因 Sirt1、Nrf2 的动态表达及意义 [J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(5): 447-452.
- [39] 王永久, 宫珍卿, 程焱. 白藜芦醇通过调节 SIRT1/AMPK 信号通路对复发大鼠 MCAO 的神经保护作用机制研究 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48(7): 85-90.
- [40] Wan D, Zhou Y H, Wang K, *et al.* Resveratrol provides neuroprotection by inhibiting phosphodiesterases and regulating the cAMP/AMPK/SIRT1 pathway after stroke in rats [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 121: 255-262
- [41] Guti érez-Aguilar G F, Alquisiras-Burgos I, Franco-P érez J, *et al.* Resveratrol prevents GLUT3 up-regulation induced by middle cerebral artery occlusion [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(9): 651.
- [42] Koronowski K B, Khoury N, Saul I, *et al.* Neuronal SIRT1 (silent information regulator 2 homologue 1) regulates glycolysis and mediates resveratrol-induced ischemic tolerance [J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3117-3125.
- [43] Shi N, Zhu C T, Li L Y. Rehabilitation training and resveratrol improve the recovery of neurological and motor function in rats after cerebral ischemic injury through the Sirt1 signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 12(25): 8217-8231.
- [44] Lopez M S, Dempsey R J, Vemuganti R. Resveratrol preconditioning induces cerebral ischemic tolerance but has minimal effect on cerebral microRNA profiles [J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2016, 36(9): 1644-1650.
- [45] Yao Y, Zhou R B, Bai R, *et al.* Resveratrol promotes the survival and neuronal differentiation of hypoxia-conditioned neuronal progenitor cells in rats with cerebral ischemia [J]. *Front Med-Prc*, 2021, 15: 472-485.
- [46] 肖光旭, 吕明, 杜红霞, 等. 音猬因子信号通路在缺血性脑卒中不同病期中的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(7): 622-628.
- [47] Yu P P, Wang L, Tang F R, *et al.* Resveratrol-mediated neurorestoration after cerebral ischemic injury-Sonic Hedgehog signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 280: 119715.
- [48] Yu P P, Wang L, Tang F R, *et al.* Resveratrol pretreatment decreases ischemic injury and improves neurological function via sonic hedgehog signaling after stroke in rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 212-226.
- [49] 余萍萍, 王莉, 唐凡人, 等. 白藜芦醇对大鼠脑缺血再灌注损伤后突触素表达的影响 [J]. 解剖学报, 2016, 47(1): 12-17.
- [50] 李世英, 张晋霞, 张志勇, 等. 白藜芦醇对脑缺血再灌注大鼠 JNK、P38 和神经元凋亡的影响 [J]. 中国中医急症, 2022, 31(2): 228-232.
- [51] Hou Y Y, Wang K, Wan W B, *et al.* Resveratrol provides neuroprotection by regulating the JAK2/STAT3/PI3K/AKT/mTOR pathway after stroke in rats [J]. *Genes Dis*, 2018, 5(3): 245-255.
- [52] 曹自为, 李传文, 刘学春, 等. 白藜芦醇通过 SIRT1/FoxO1 路径改善大鼠脑缺血/再灌注损伤机制研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(5): 719-723.
- [53] 汤海波. 白藜芦醇减轻脑缺血再灌注损伤与激活 Wnt/ β -catenin 相关 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(2): 212-216.
- [54] 张萌, 张志勇, 张蕊, 等. 白藜芦醇后处理对大鼠脑缺血再灌注损伤海马 CA1 区 Bax、Bcl-2 的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(19): 3644-3648.
- [55] Zhang H F, Zhao W J. Resveratrol alleviates ischemic brain injury by inhibiting the activation of pro-inflammatory microglia via the CD147/MMP-9 pathway [J]. *J Stroke Cerebrovasc*, 2022, 31(4): 106307.
- [56] 石锋, 张其兵, 胡圣阳, 等. 白藜芦醇调控 Wnt/ β -catenin/GSK-3 β 通路保护局灶性脑缺血血脑屏障损伤 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(9): 1617-1622.
- [57] 张晋霞, 张志勇, 张蕊, 等. 白藜芦醇后处理对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障和 ICAM-1、VCAM-1 的影响 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2021, 18(6): 39-41.