

白藜芦醇防治青光眼的药理作用研究进展

孙玉梅¹, 石炜², 宗思慧³, 张晓莉⁴, 杨爱云⁵, 彭一⁶

1. 张家口市第四医院 手术室, 河北 张家口 075000
2. 张家口市第四医院 青光眼科, 河北 张家口 075000
3. 河北北方学院附属第一医院 心血管内科, 河北 张家口 075000
4. 宣钢医院 急诊科, 河北 张家口 075100
5. 宣钢医院 儿科, 河北 张家口 075100
6. 张家口市第一医院 内分泌代谢科, 河北 张家口 075000

摘要: 青光眼是一种神经退行性疾病, 是全球范围内导致失明的主要原因。早期诊断和正确治疗对于防治青光眼、预防视力障碍非常重要。白藜芦醇是一种天然成分, 具有多种活性, 可通过降低眼压, 降低炎症反应, 降低氧化应激反应, 阻止细胞凋亡, 促进视神经修复, 改善线粒体生物合成对青光眼视网膜损伤发挥保护作用。总结了白藜芦醇防治青光眼的药理作用研究进展, 分析其降低视网膜损伤的作用机制, 为白藜芦醇的临床应用提供支持。

关键词: 白藜芦醇; 青光眼; 眼压; 炎症反应; 氧化应激反应; 细胞凋亡; 视神经修复; 线粒体生物合成

中图分类号: R988.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)08-2187-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.08.043

Research progress on pharmacological effects of resveratrol in prevention and treatment of glaucoma

SUN Yumei¹, SHI Wei², ZONG Sihui³, ZHANG Xiaoli⁴, YANG Aiyun⁵, PENG Yi⁶

1. Operating Room, Zhangjiakou Fourth Hospital, Zhangjiakou 075000, China
2. Department of Glaucoma, Zhangjiakou Fourth Hospital, Zhangjiakou 075000, China
3. Department of Cardiovascular Medicine, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China
4. Department of Emergency, Xuangang Hospital, Zhangjiakou 075100, China
5. Department of Pediatrics, Xuangang Hospital, Zhangjiakou 075100, China
6. Department of Endocrine Metabolism, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Glaucoma is a neurodegenerative disease and the leading cause of blindness worldwide. Early diagnosis and proper treatment are crucial for the prevention and treatment of glaucoma and visual impairment. Resveratrol is a natural ingredient with multiple activities. Resveratrol can protect against glaucoma and retinal damage by reducing intraocular pressure, reducing inflammation, reducing oxidative stress, preventing cell apoptosis, promoting optic nerve repair, and improving mitochondrial biosynthesis. This article summarizes the research progress of resveratrol in prevention and treatment of glaucoma, analyzes its mechanism of reducing retinal damage, and provides support for the clinical application of resveratrol.

Key words: resveratrol; glaucoma; intraocular pressure; inflammation; oxidative stress; cell apoptosis; optic nerve repair; mitochondrial biosynthesis

青光眼是一种神经退行性疾病, 是全球范围内导致失明的主要原因, 常与年龄增长有关, 伴随进行性视野缺损和可能的不可逆失明^[1]。循环谷氨酸水平升高、一氧化氮代谢改变、血管改变、氧化应

激和炎症等多种因素可导致青光眼的发生、发展^[2]。早期诊断和正确治疗对于防治青光眼、预防视力障碍非常重要。白藜芦醇是一种天然成分, 具有抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗血小板凝集、舒张血

收稿日期: 2024-05-24

基金项目: 河北省重点研发计划项目 (213777108D)

作者简介: 孙玉梅 (1978—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为护理学。E-mail: sunyumei2024@163.com

管、调脂、抗肿瘤、抗衰老等多种活性，临床可用于心脑血管疾病、肿瘤等多种疾病^[3-4]。近年来，白藜芦醇在眼部疾病的疗效逐渐获得广大学者的关注^[5]。白藜芦醇可通过降低眼压，降低炎症反应，降低氧化应激反应，阻止细胞凋亡，促进视神经修复，改善线粒体生物合成对青光眼视网膜损伤发挥保护作用。本文总结了白藜芦醇防治青光眼的药理学作用研究进展，分析其降低视网膜损伤的作用机制，为白藜芦醇的临床应用提供支持。

1 降低眼压

眼压是导致视网膜神经节细胞死亡的主要原因，可持续造成视力丧失，保护视网膜神经节细胞对保护视网膜神经具有积极意义^[6]。Pirhan 等^[7]使用 10 mg/kg 白藜芦醇治疗青光眼大鼠，能显著降低大鼠眼压，提高视网膜上视网膜神经节细胞的密度，结果证实白藜芦醇可通过降低眼压降低视网膜神经节细胞的损伤。

一氧化氮 (NO) 水平的升高可通过改善青光眼小梁网细胞的收缩性来降低眼压，从而改善房水流出，还能通过增加血管舒张和增加眼血流量来局部协助血管调节^[8]。Avotri 等^[9]使用白藜芦醇干预人类青光眼小梁网细胞，100 μmol/L 白藜芦醇以时间相关性提高细胞中 NO、白细胞介素 (IL)-1α 的水平，上调细胞中内皮型 NO 合成酶 (eNOS) 蛋白的表达，下调诱导型 NO 合成酶 (iNOS) 的表达，对细胞增殖无明显影响，结果表明白藜芦醇可通过提高 eNOS 的活性以促进 NO 的生成，对降低眼压具有积极意义。

2 降低炎症反应

2.1 上调沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 的表达

SIRT1 能促使核因子-κB (NF-κB)、p53 下游分子去乙酰化，降低转录活性，以降低多种炎症因子的分泌^[10]。熊云帆等^[11]使用白藜芦醇治疗静脉烧灼法建立的大鼠青光眼模型，20 mg/kg 白藜芦醇能显著降低大鼠眼压，上调 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 的表达，下调 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax)、cleaved caspase-3 的表达，显著降低视网膜组织中 IL-1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 的表达，提高 SIRT1 的表达，降低 NF-κB、p53 的磷酸化，结果提示白藜芦醇可通过上调 SIRT1 的表达以降低视网膜的炎症损伤。周敏^[12]使用白藜芦醇治疗青光眼大鼠，20 mg/kg 白藜芦醇能显著降低视网膜细胞稀疏、紊乱等病理改变，显著提高视网膜中节细胞层、内丛状

层、内核层、外丛状层、外核层中 SIRT1、SIRT2 蛋白的表达，提高视网膜神经节细胞层的细胞，结果提示白藜芦醇可通过激活 SIRT1 以发挥神经保护作用。Luo 等^[13]使用白藜芦醇治疗视网膜缺血再灌注损伤小鼠视网膜神经节细胞，100 μmol/L 白藜芦醇能显著抑制视网膜神经节细胞的丧失，增加磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt) 水平，降低 Bax、cleaved caspase-3 表达，结果证实白藜芦醇可通过激活 SIRT1 以保护视网膜神经节细胞，发挥神经保护作用。

2.2 抑制 NF-κB 的活化

人小梁网细胞细胞外基质异常沉积可造成房水阻力增加，引起眼压升高，进一步促使 NF-κB 活化，分泌多种炎症因子，参与青光眼发生、发展^[14]。齐艳等^[15]使用白藜芦醇预处理 H₂O₂ 和人转化生长因子 (TGF)-β2 干预人小梁网细胞，150、200 μmol/L 白藜芦醇可显著降低 H₂O₂、TGF-β2 引起的纤连蛋白、NF-κB P65 蛋白、I 型胶原蛋白、IL-1β 基因的升高，抑制 NF-κB P65 细胞核异化，结果提示白藜芦醇可通过抑制 NF-κB 的活化以降低人小梁网细胞的炎症损伤，发挥防治青光眼的作用。

2.3 抑制核苷酸结合寡聚结构域 (NOD) 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体通路

Feng 等^[16]使用白藜芦醇干预实验性青光眼小鼠，结果 200 mg/kg 白藜芦醇能显著改善闪光视网膜电图，降低 NOD、富含亮氨酸重复序列 (LRR) 和 NLRP3 炎症小体的水平，进一步降低视网膜神经节细胞的损伤，结果提示白藜芦醇可通过抑制 NLRP3 炎症小体通路以降低视网膜神经节细胞的炎症损伤。

3 降低氧化应激反应

3.1 增强抗氧化酶的活性

青光眼的发生与机体积累过多活性氧自由基和抗氧化酶活性降低有关，造成视网膜氧化损伤，超氧化歧化酶 (SOD) 是活性氧 (ROS) 清除剂之一，能将超氧化物自由基快速转化为 H₂O₂，有效防止线粒体功能恶化和细胞凋亡^[17]。刘海凤等^[18]使用白藜芦醇治疗羟丙基甲基纤维素建立的青光眼兔，300 mg/kg 白藜芦醇能提高 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、过氧化氢酶 (CAT) 的活性，上调视网膜上抗坏血酸、谷胱甘肽 (GSH) 的表达，下调视网膜上丙二醛 (MDA) 的表达，结果证实，白藜芦醇可通过增强抗氧化酶的活性以降低视网膜氧化损伤。1 项白藜芦醇用于视网膜缺血再灌注大

鼠的实验中, 25 mg/kg 白藜芦醇可显著减轻视网膜神经节细胞的丧失, 提高 SOD 的数量和活性, 恢复 R28 细胞的活力, 表明白藜芦醇可降低视网膜细胞氧化应激损伤^[19]。

3.2 抑制 ROS 的生成

青光眼小梁网细胞功能障碍与氧化损伤密切相关, ROS 的过度分泌可造成小梁网细胞氧化应激损伤^[20]。Luna 等^[21]使用白藜芦醇干预原代猪小梁网细胞, 100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇对细胞无细胞毒性, 能显著抑制细胞内 ROS 的分泌, 显著降低 *IL-1 α* 、*IL-6*、*IL-8*、*ELAM-1* mRNA 的表达, 延缓细胞衰老, 降低氧化应激引起的羰基化蛋白质积累, 结果证实白藜芦醇可通过抑制 ROS 的生成以降低小梁网细胞慢性氧化应激损伤。Cao 等^[22]使用白藜芦醇用于微珠诱发的高血压青光眼小鼠, 30 mg/kg 白藜芦醇能显著恢复视网膜神经节细胞的数量, 降低 ROS 积累, 降低 p53 的表达, 提高脑源性神经营养因子 (BDNF)、原肌球蛋白受体激酶 B (TrkB) 蛋白的表达, 结果证实白藜芦醇能抑制 ROS 的生成, 以降低视网膜神经节细胞氧化应激损伤。

NADPH 氧化酶 2 (NOX2) 是参与 ROS、活性氮 (RNS) 生成的关键酶, 缺血再灌注可激发 NOX2 的活性, 促使 ROS 的生成, 加重视网膜神经节细胞的氧化应激损伤^[23]。Chronopoulos 等^[24]使用白藜芦醇用于视网膜缺血再灌注小鼠的视网膜神经节细胞, 30 mg/kg 白藜芦醇能抑制缺血再灌注引起的视网膜神经节细胞数量减少, 恢复视网膜小动脉压力相关性血管收缩反应, 显著降低血管和神经节细胞层中 ROS 的生成, 阻止血管中 RNS 和 NOX2 的表达, 结果证实白藜芦醇可通过抑制 NOX2 的活性以阻止 ROS 的生成, 减轻视网膜氧化应激损伤。

4 阻止细胞凋亡

4.1 抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联反应

氧化应激是由于细胞内抗氧化系统发生故障而引起的, 可导致 ROS 的异常产生和抗氧化能力的超负荷, ROS 诱导的氧化状态和细胞凋亡是青光眼的驱动因素, MAPK 成员包括细胞外信号调节激酶 (ERK)、c-Jun 氨基端激酶 (JNK)、p38, MAPK 级联反应参与调节细胞内代谢和对导致氧化损伤的压力的适应性反应^[25]。Ye 等^[26]使用白藜芦醇用于视网膜神经节细胞 RGC-5 细胞, 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇能以浓度相关性的方式逆转了 H_2O_2 引起的 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 表

达的增加、ROS 的产生、线粒体膜电位的丧失以及 p-p38、p-ERK、p-JNK 的表达, 还能增强 SOD、CAT、GSH 的活性, 结果证实白藜芦醇能通过抑制 MAPK 级联反应以阻止视网膜神经节细胞的细胞凋亡。Shamshe 等^[27]使用白藜芦醇纳米颗粒治疗青光眼大鼠, 使用薄膜补水技术配制白藜芦醇纳米颗粒, 在大鼠眼内耐受性良好, 无刺激迹象, 20 mg/kg 白藜芦醇纳米颗粒可降低视网膜神经节细胞丧失, 对青光眼视网膜具有神经保护作用。

4.2 抑制缺氧诱导因子-1 α /血管内皮生长因子 (HIF-1 α /VEGF) 信号通路

HIF-1 α /VEGF 信号通路在缺血缺氧过程中可促进细胞凋亡, 造成视网膜神经节细胞丧失, 加重青光眼神经功能障碍^[28]。Ji 等^[29]使用白藜芦醇治疗视网膜缺血再灌注小鼠, 20 mg/kg 白藜芦醇能降低缺血再灌注引起的视网膜厚度变薄和视网膜神经节细胞丧失, 降低 Bax、Caspase-3 的表达和提高 Bcl-2 的表达, 提高视网膜 A 波和 B 波的振幅, 结果证实白藜芦醇可通过抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路以抑制视网膜神经节细胞的细胞凋亡。

4.3 上调磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路

PI3K/Akt 信号通路的活化可促使下游多种蛋白磷酸化, 激活 Fas 死亡受体通路, 发挥抗细胞凋亡作用^[30]。贺琳等^[31]使用白藜芦醇治疗烧灼巩膜静脉建立青光眼大鼠, 10、20、40 mg/kg 白藜芦醇呈剂量相关性降低眼压和提高视网膜神经节细胞标识率, 提高视网膜上 *BDNF*、*bFGF* 基因的表达, 提高视网膜组织上 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、BDNF、bFGF 蛋白的表达, 结果表明白藜芦醇可通过上调 PI3K/Akt 信号通路以抑制视网膜组织细胞凋亡。纪开宝^[32]使用白藜芦醇干预急性视网膜缺血再灌注损伤的青光眼小鼠, 20 mg/kg 白藜芦醇能有效减轻视网膜神经节细胞的丢失, 恢复视网膜组织的厚度, 降低 Caspase-3、Bax 的表达, 提高 Bcl-2 的表达, 可见白藜芦醇通过激活 PI3K/Akt 信号通路以降低视网膜细胞凋亡, 对视网膜功能发挥保护作用。

4.4 抑制 Bax-Caspase-3 相关性凋亡途径

视网膜神经节细胞丧失是青光眼发病主要原因, 通过凋亡程序性细胞死亡途径发生, 关键介质 Bax-Caspase-3 是细胞凋亡的主要途径^[33]。Luo 等^[34]使用白藜芦醇治疗青光眼缺血再灌注损伤大鼠, 250 mg/kg 白藜芦醇能降低视网膜组织的病理改变

和视网膜神经节细胞丧失，下调 Bax、cleaved Caspase-3 的表达和上调 Bcl-2 的表达，降低节细胞层、内核层、外核层中胶质纤维酸性蛋白的水平，结果证实白藜芦醇通过抑制 Bax-Caspase-3 相关性凋亡途径，降低视网膜神经节细胞的细胞凋亡，发挥神经保护作用。齐国武等^[35]使用白藜芦醇治疗慢性青光眼大鼠，20、40、80 mg/kg 白藜芦醇以剂量相关性降低眼压和视网膜神经节细胞的凋亡率，降低视网膜上 Caspase-9、Bax 基因的表达，提高 Bcl-2 的表达，减轻视网膜核固缩、炎症细胞浸润、死亡等病理学改变，可见白藜芦醇通过调控凋亡相关蛋白的表达以降低视网膜神经节细胞的细胞凋亡，发挥防治青光眼的作用。

4.5 磷酸化 Tau

神经乳头星形胶质细胞参与青光眼的发生、发展，Tau 蛋白在 ONHA 积累可激活 Caspase，促使 ONHA 细胞死亡^[36]。Means 等^[37]使用白藜芦醇干预视神经乳头星形胶质细胞，100 μmol/L 白藜芦醇能显著降低视神经乳头星形胶质细胞的死亡，抑制 Caspase 活化和 Tau 裂解，防止 Tau 在 Ser⁴²² 位点的去磷酸化，抑制形成神经纤维瘤病，结果证实白藜芦醇能有效磷酸化 Tau 以防止 Caspase 裂解，以阻止细胞凋亡。

4.6 上调视神经萎缩症蛋白 1 (OPA1) 表达

OPA1 能调节线粒体融合，还能通过调节细胞色素 c 的释放来抑制程序性细胞死亡^[38]。Pang 等^[19]使用白藜芦醇治疗视网膜缺血再灌注大鼠，25 mg/kg 白藜芦醇能提高视网膜神经节细胞的数量，显著降低视网膜细胞的凋亡，恢复 SIRT1 蛋白和 mRNA 的表达，提高节细胞层、内丛状层、内核层和外丛状层中 OPA1 的蛋白表达，上调 L-OPA1/S-OPA1 的比值，结果提示白藜芦醇可通过上调 OPA1 蛋白的表达以降低视网膜神经节细胞的细胞凋亡。

5 促进视神经修复

BDNF、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF) 是重要的神经营养因子，能够促进神经细胞的增殖和突触的可塑性，有助于促使视神经组织的修复^[39]。谢佩玲等^[40]使用白藜芦醇治疗砷中毒大鼠模型，结果 50 mg/kg 白藜芦醇能显著提高大鼠视网膜神经节细胞计数，促进视网膜组织中 BDNF、GDNF、血清应答因子 (SRF)、ERK 蛋白的表达，结果提示白藜芦醇可通过促进视神经修复以对视网膜发挥保护作用。

6 改善线粒体生物合成

线粒体生物合成和动力学是维持线粒体正常功能的重要因素，AMP 活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1α (AMPK/PGC-1α) 信号通路是线粒体生物合成的重要通路，能促进线粒体 DNA 复制，保证线粒体正常生物功能，线粒体功能障碍是导致视网膜神经节细胞死亡和青光眼发生的重要原因^[41]。Zhang 等^[42]使用白藜芦醇干预慢性高血压诱发的 RGC-5 细胞，1、10 μmol/L 白藜芦醇可显著改善大鼠视网膜形态，降低高压引起视网膜神经节细胞的细胞凋亡，显著降低 ROS、基质金属蛋白酶 (MMP) 的生成，降低线粒体膜电位去极化，上调视网膜组织中 AMPK、NRF-1、线粒体转录因子 A、mfn-2、OPA1 的表达，结果证实白藜芦醇可通过激活 AMPK/PGC-1α 信号通路以改善线粒体生物合成和线粒体动力学，对线粒体发挥保护作用。

7 结语

青光眼是一种不可逆的视神经病变，主要病理因素为视网膜神经节细胞、小梁网细胞的丧失，可导致视力下降和失明。白藜芦醇可通过降低眼压，降低炎症反应，降低氧化应激反应，阻止细胞凋亡，促进视神经修复，改善线粒体生物合成等多种途径对青光眼视网膜发挥保护作用。虽然白藜芦醇已显示出在保护视网膜神经节细胞和防治青光眼的潜力，但上述白藜芦醇用于青光眼的研究主要以动物模型和体外细胞培养为主，需要更多患者临床证据才能充分了解其工作原理及其潜在的临床应用。研究人员需要进行更多研究来确定最佳剂量和给药方法，以确定白藜芦醇在治疗青光眼方面的安全性和有效性。此外白藜芦醇补充剂的最佳剂量、生物利用度和长期影响仍是需要进行的研究领域。另外临床还需精心设计临床研究，注重涉及白藜芦醇对青光眼患者青光眼相关参数 (如眼压、视网膜神经节细胞功能和视神经完整性) 的影响，以更清晰地阐明其作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Stein J D, Khawaja A P, Weizer J S. Glaucoma in adults-screening, diagnosis, and management: A review [J]. *JAMA*, 2021, 325(2): 164-174.
- [2] Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, et al.

- Inflammation in glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 83: 100916.
- [3] Shaito A, Posadino A M, Younes N, *et al.* Potential adverse effects of resveratrol: A literature review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2084.
- [4] Meng X, Zhou J, Zhao C N, *et al.* Health benefits and molecular mechanisms of resveratrol: A narrative review [J]. *Foods*, 2020, 9(3): 340.
- [5] Bryl A, Falkowski M, Zorena K, *et al.* The role of resveratrol in eye diseases - A review of the literature [J]. *Nutrients*, 2022, 14(14): 2974.
- [6] Miao Y, Zhao G L, Cheng S, *et al.* Activation of retinal glial cells contributes to the degeneration of ganglion cells in experimental glaucoma [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 93: 101169.
- [7] Pirhan D, Yüksel N, Emre E, *et al.* Riluzole-and resveratrol-induced delay of retinal ganglion cell death in an experimental model of glaucoma [J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(1): 59-69.
- [8] Jeong H, Park S, Park K, *et al.* Sustained nitric oxide-providing small molecule and precise release behavior study for glaucoma treatment [J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(2): 656-665.
- [9] Avotri S, Eatman D, Russell-Randall K. Effects of resveratrol on inflammatory biomarkers in glaucomatous human trabecular meshwork cells [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 984.
- [10] Yaman D, Takmaz T, Yüksel N, *et al.* Evaluation of silent information regulator T (SIRT) 1 and Forkhead Box O (FOXO) transcription factor 1 and 3a genes in glaucoma [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47: 9337-9344.
- [11] 熊云帆, 李琴. 基于 SIRT1 通路研究白藜芦醇对青光眼大鼠视网膜的保护作用 [J]. *西北药学杂志*, 2021, 36(4): 564-567.
- [12] 周敏. SIRT1 激活剂白藜芦醇对青光眼视网膜损伤的保护作用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- [13] Luo J, He T, Yang J, *et al.* SIRT1 is required for the neuroprotection of resveratrol on retinal ganglion cells after retinal ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Graef Arch Clin Exp*, 2020, 258: 335-344.
- [14] Vernazza S, Tirendi S, Bassi A M, *et al.* Neuroinflammation in primary open-angle glaucoma [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3172.
- [15] 齐艳, 赵秀娟, 徐琳琪, 等. 白藜芦醇对 H₂O₂ 及 TGF- β 2 诱导人小梁网细胞的影响及机制探讨 [J]. *天津医药*, 2016, 44(8): 978-983.
- [16] Feng J Z, Ji K B, Pan Y J, *et al.* Resveratrol ameliorates retinal ischemia-reperfusion injury by modulating the NLRP3 inflammasome and Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2024: doi: 10.1007/s12035-024-04105-8.
- [17] Wu H, Shui Y B, Liu Y, *et al.* Trabecular meshwork mitochondrial function and oxidative stress: Clues to racial disparities of glaucoma [J]. *Ophthalmology*, 2022, 2(1): 100107.
- [18] 刘海凤, 张向东, 杨洋. 白藜芦醇对青光眼视网膜氧化损伤的保护作用 [J]. *眼科新进展*, 2014, 34(8): 732-734.
- [19] Pang Y, Qin M Q, Hu P P, *et al.* Resveratrol protects retinal ganglion cells against ischemia induced damage by increasing opa1 expression [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(5): 1707-1720.
- [20] Li H, Cui H, Ren J, *et al.* Elevated angiotensin-II levels contribute to the pathogenesis of open-angle glaucoma via inducing the expression of fibrosis-related genes in trabecular meshwork cells through a ROS/NOX4/SMAD3 axis [J]. *Cell Transplantation*, 2023, 32: 09636897231162526.
- [21] Luna C, Li G, Liton P B, *et al.* Resveratrol prevents the expression of glaucoma markers induced by chronic oxidative stress in trabecular meshwork cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(1): 198-204.
- [22] Cao K, Ishida T, Fang Y, *et al.* Protection of the retinal ganglion cells: Intravitreal injection of resveratrol in mouse model of ocular hypertension [J]. *Invest Ophth Vis Sci*, 2020, 61(3): 13.
- [23] Birk M, Baum E, Zadeh J K, *et al.* Angiotensin II induces oxidative stress and endothelial dysfunction in mouse ophthalmic arteries via involvement of AT1 receptors and NOX2 [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(8): 1238.
- [24] Chronopoulos P, Manicam C, Zadeh J K, *et al.* Effects of resveratrol on vascular function in retinal ischemia-reperfusion injury [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(4): 853.
- [25] Yu H, Zhong H, Li N, *et al.* Osteopontin activates retinal microglia causing retinal ganglion cells loss via p38 MAPK signaling pathway in glaucoma [J]. *Faseb J*, 2021, 35(3): e21405.
- [26] 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.
- [27] Shamsheer E, Guo L, Davis B M, *et al.* Resveratrol nanoparticles are neuroprotective in a rat model of glaucoma [J]. *Invest Ophth Vis Sci*, 2021, 62(8): 2423.
- [28] Zhou J, Chen F, Yan A, *et al.* Role of mammalian target of rapamycin in regulating HIF-1 α and vascular endothelial growth factor signals in glaucoma [J]. *Arch Physiol*

- Biochem*, 2021, 127(1): 44-50.
- [29] Ji K B, Li Z Y, Lei Y M, *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.
- [30] Tabak S, Schreiber-Avissar S, Beit-Yannai E. Crosstalk between microRNA and oxidative stress in primary open-angle glaucoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2421.
- [31] 贺琳, 焦云娟, 马高恩, 等. 白藜芦醇对青光眼大鼠视神经损伤的保护作用及其机制 [J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(1): 27-31.
- [32] 纪开宝. 在小鼠视网膜缺血损伤中白藜芦醇对视网膜神经节细胞的保护作用及机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2022.
- [33] Risner M L, Pasini S, McGrady N R, *et al.* Bax contributes to retinal ganglion cell dendritic degeneration during glaucoma [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1366-1380.
- [34] Luo H D, Zhuang J J, Hu P P, *et al.* Resveratrol delays retinal ganglion cell loss and attenuates gliosis-related inflammation from ischemia-reperfusion injury [J]. *Invest Ophthalm Vis Sci*, 2018, 59(10): 3879-3888.
- [35] 齐国武, 侯静梅, 岳以英, 等. 白藜芦醇对慢性青光眼大鼠视神经保护作用及对 Bcl-2、Bax 和 Caspase-9 表达的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(11): 1324-1328.
- [36] Passaro M L, Matarazzo F, Abbadessa G, *et al.* Glaucoma as a tauopathy-Is it the missing piece in the glaucoma puzzle? [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(21): 6900.
- [37] Means J C, Lopez A A, Koulen P. Resveratrol protects optic nerve head astrocytes from oxidative stress-induced cell death by preventing caspase-3 activation, Tau dephosphorylation at Ser⁴²² and formation of misfolded protein aggregates [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(6): 911-926.
- [38] Sun S, Erchova I, Sengpiel F, *et al.* Opa1 deficiency leads to diminished mitochondrial bioenergetics with compensatory increased mitochondrial motility [J]. *Invest Ophthalm Vis Sci*, 2020, 61(6): 42.
- [39] Harper M M, Boese E A, Kardon R H, *et al.* High correlation between glaucoma treatment with topical prostaglandin analogs and bdnf immunoreactivity in human retina [J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(5): 739-745.
- [40] 谢佩玲, 张俐娜, 黄文丽, 等. 白藜芦醇对砷中毒大鼠视神经损伤的保护作用及其机制探究 [J]. 中国地方病防治杂志, 2021, 36(5): 478-479.
- [41] Liu H, Mercieca K, Prokosch V. Mitochondrial markers in aging and primary open-angle glaucoma [J]. *J Glaucoma*, 2020, 29(4): 295-303.
- [42] Zhang X, Feng Y F, Wang Y P, *et al.* Resveratrol ameliorates disorders of mitochondrial biogenesis and dynamics in a rat chronic ocular hypertension model [J]. *Life Sci*, 2018, 207: 234-245.

[责任编辑 解学星]