

# 白藜芦醇在年龄相关性眼病中的研究进展

李 晔, 李丽萍, 赖玉清, 张 旭

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81271425)

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学附属眼科医院  
江西省眼科学与视觉科学研究所

作者简介: 李晔, 南昌大学江西医学院在读本科生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 张旭, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 青光眼、眼衰老疾病机制。xuzhang19@163.com

收稿日期: 2017-06-15 修回日期: 2017-09-22

## Research progress on the role of resveratrol in age-related eye diseases

Ye Li, Li-Ping Li, Yu-Qing Lai, Xu Zhang

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81271425)

Affiliated Eye Hospital of Nanchang University; Jiangxi Research Institute of Ophthalmology & Visual Sciences, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xu Zhang. Affiliated Eye Hospital of Nanchang University; Jiangxi Research Institute of Ophthalmology & Visual Sciences, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. xuzhang19@163.com

Received: 2017-06-15 Accepted: 2017-09-22

### Abstract

• Age-related eye diseases are a set of ophthalmic diseases caused by aging and irreversible degeneration in the eye. Glaucoma, cataract, and age-related macular degeneration (AMD) are some of the common age-related eye diseases. Inflammation and oxidative stress play important roles in the initiation and progression of these diseases. Resveratrol, a natural plant antioxidant, fights oxidative stress and inflammation by regulating multiple cellular transduction pathways; and it has become a focal point in anti-aging research and has seen significant research progress during recent years. At the present, investigation into the relationship between resveratrol and age-related eye diseases is still in its infancy. This paper focuses on elaborating new research progress on resveratrol's role in age-related eye diseases.

• KEYWORDS: resveratrol; age-related eye diseases; glaucoma; cataract; age-related macular degeneration

Citation: Li Y, Li LP, Lai YQ, et al. Research progress on the role of resveratrol in age-related eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(11):2050-2054

### 摘要

年龄相关性眼病是指随着年龄增长,由眼退行性改变引起的一系列眼科疾病,青光眼、白内障和年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是常见的几种年龄相关性眼病,炎症反应和氧化应激在其发病过程中扮演着重要角色。白藜芦醇是一种天然植物抗毒素,通过调节多个细胞转导通路发挥抗氧化应激、抗炎作用,已成为抗衰老领域的研究热点,并取得了较大进展。目前,白藜芦醇与年龄相关性眼病的研究仍处于初始阶段,本文重点介绍白藜芦醇在年龄相关性眼病中的最新研究进展。

关键词: 白藜芦醇; 年龄相关性眼病; 青光眼; 白内障; 年龄相关性黄斑变性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.11.14

引用: 李晔, 李丽萍, 赖玉清, 等. 白藜芦醇在年龄相关性眼病中的研究进展. *国际眼科杂志* 2017;17(11):2050-2054

### 0 引言

年龄相关性眼病是指随着年龄增长,由眼退行性改变引起的一系列眼科疾病,是导致老年人进行性视力下降和致盲的重要原因,青光眼、白内障和年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是最常见的几种年龄相关性眼病<sup>[1-2]</sup>。大量研究表明,白藜芦醇具有清除氧自由基、抑制炎症反应等功效,从而延缓机体衰老。眼的衰老是机体衰老过程中的一部分,受到包括衰老本身、紫外线、氧化应激、全身系统性疾病和生活方式等各种因素的影响,这些因素可能通过刺激机体产生和积累自由基,进而发生炎症反应,破坏眼部组织正常功能<sup>[3]</sup>。近期研究发现,白藜芦醇具有视神经保护、降低氧化应激水平、抗炎、抑制眼内新生血管形成、改善视网膜微循环等功效,从而延缓眼的衰老和年龄相关性眼病的发生与发展<sup>[4]</sup>。本文将针对白藜芦醇在年龄相关性眼病中最新的研究进展进行系统综述。

### 1 白藜芦醇特点

白藜芦醇是一种天然非黄酮类多酚化合物,是植物在受到真菌感染、紫外线照射等不利条件作用时产生的植物抗毒素,广泛存在于种子植物中,尤其是在新鲜葡萄皮中含量最高,目前其可以通过化学方法合成。白藜芦醇在自然界主要有4种存在形式:顺式、反式白藜芦醇和顺式、反式白藜芦醇苷<sup>[5]</sup>。

### 2 白藜芦醇在抗衰老研究中的作用与机制

2.1 白藜芦醇与 Sirt1 Sirt1 属于 NAD<sup>+</sup> 依赖型去乙酰化酶,是 Sirtuins 家族的重要成员之一,能够催化组蛋白底物和非组蛋白底物(如 p53、FOXO3a 等)的乙酰赖氨酸进行

去乙酰化反应,在染色质重塑、基因调控、自噬、细胞分化、代谢、凋亡和延缓衰老等方面发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。白藜芦醇被发现在体内和体外均可以有效促进 Sirt1 的去乙酰化酶活性,此前研究一直认为,白藜芦醇是通过直接激活 Sirt1 从而改善与线粒体功能障碍相关的代谢紊乱<sup>[7]</sup>。然而有研究指出,白藜芦醇并不如以往认为的那样,是直接作用于 Sirt1,而是通过抑制降解 cAMP 的磷酸二酯酶,从而激活 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)通路,进一步调节能量代谢<sup>[8]</sup>,并且进一步研究发现白藜芦醇在激活 AMPK 通路过程中对于 Sirt1 的依赖性呈浓度相关性<sup>[9]</sup>。最近的一项研究由于在体外活性实验中运用到了一种荧光修饰的小肽,指出 Sirt1 并不是白藜芦醇的靶蛋白,他们解析了 Sirt1“全酶”(包括 N 端调节区域、催化核心结构域和 C 端调节区域)与三个白藜芦醇小分子以及 AMC 荧光标记的 p53 小肽三元复合物的晶体结构,并且证实了两个白藜芦醇小分子一方面与底物 p53 小肽的 AMC 荧光环相互作用,另一方面与 Sirt1 的 N 端调节区域相互作用,从而使蛋白与底物之间的结合更为紧密,然而对于没有 AMC 荧光修饰的天然小肽,白藜芦醇则不能促进 Sirt1 的去乙酰化酶活性<sup>[10]</sup>。另外,Liu 等<sup>[11]</sup>研究发现,白藜芦醇是通过结合衰老中变异的人体蛋白 LAMINA 激活 Sirt1,从而增加成人干细胞数量,延缓衰老。以上结果证实,白藜芦醇是与 Sirt1 相互作用的主要因子之一,能够改善线粒体代谢和延缓衰老症状,这对进一步研究 Sirt1 酶活性调节以及开发新的 Sirt1 激动剂具有重要意义。

**2.2 白藜芦醇与氧化应激** 氧化应激是一种过度的活性氧自由基(ROS)活性状态,并被认为是导致衰老和疾病的一个重要因素。研究发现,口服白藜芦醇能够降低衰老引起的氧化损伤标记物<sup>[12]</sup>。同时,白藜芦醇还可减少 ROS 的产生<sup>[13]</sup>,通过 Nr2 信号通路增加 HO-1 等抗氧化蛋白的表达,部分保护氧化应激造成的线粒体膜损伤和缺氧再通造成的脏器损伤<sup>[14-15]</sup>。另外,白藜芦醇可提高脂质过氧化损伤模型小鼠体内 SOD、谷胱甘肽过氧化酶(GSH-Px)的活性和降低脂质过氧化产物(MDA)含量,提示白藜芦醇可通过增加抗氧化酶活性,抑制体内的脂质过氧化,减少氧化应激损伤<sup>[16]</sup>。由此可见,白藜芦醇可有效减少 ROS 的生成,调节与抗氧化有关酶的活性,从而减轻氧化应激损伤。

**2.3 白藜芦醇与炎症反应** 衰老是一个炎症失衡的自然程序,炎症是细胞衰老及机体老化的伴随反应,并起着维持和促进衰老及老化的作用。白藜芦醇的抗炎作用主要包括:(1)白藜芦醇对免疫细胞的双向调节作用。低浓度的白藜芦醇增强 T 细胞和 NK 细胞活性,相反的,高浓度则抑制其活性<sup>[17]</sup>。(2)白藜芦醇抑制炎症相关蛋白酶的释放与活性。研究发现,白藜芦醇可阻止核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活化和调节 MAPK 信号通路,继而抑制炎症相关靶基因的转录,选择性抑制炎症相关蛋白酶(COX-2 和 COX-1 等)的表达及活性<sup>[18]</sup>。另外,白藜芦醇通过抑制 NF- $\kappa$ B 和激活蛋白-1(AP-1)的活化、激动 PPAR $\gamma$  抑制细胞外基质金属蛋白酶抑制物表达下调 MMP-3/9<sup>[19-20]</sup>。(3)白藜芦醇对细胞因子的抑制。

白藜芦醇通过抑制 NF- $\kappa$ B、细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)活性,从而显著减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等细胞因子的释放,减轻炎症反应<sup>[21]</sup>。(4)白藜芦醇抑制趋化因子、黏附分子(ICAM-1 和 MCP-1 等)的表达。白藜芦醇通过 NO、MAPK 和 PI3K/Akt 此 3 条细胞信号通路抑制巨噬细胞和单核细胞中趋化蛋白 1(MCP-1)和细胞内黏附因子-1(ICAM-1)表达及分泌<sup>[22-23]</sup>。由此可见,炎症反应维持并促进机体衰老,白藜芦醇可减轻衰老过程中的炎症损害。

### 3 白藜芦醇与年龄相关性眼病

**3.1 白藜芦醇与青光眼** 青光眼是以进行性视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)丧失及不可逆的视野损害等病理性改变为特征的视神经病变。目前青光眼的治疗原则仍以降低眼内压为主。视神经保护是当下青光眼领域研究的热点,广义的视神经保护指的是能够防止 RGCs 死亡的治疗手段。

氧化应激引起小梁网结构和功能障碍,造成房水引流障碍后导致的病理性高眼压是青光眼发病过程中的重要环节。研究发现,白藜芦醇可下调 iNOS 的表达,上调内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达,从而减轻氧化应激带来的小梁网损伤和高浓度 NO 带来的神经毒性<sup>[24]</sup>。Luma 等<sup>[25]</sup>研究表明,在白藜芦醇大剂量给药后,氧化应激处理后的小梁网细胞中 ROS、炎症相关标志物(ELAM-1、IL-8 等)、细胞衰老标志物(sa- $\beta$ -gal 等)表达下降,并且蛋白酶体的活性未受到影响,证实了白藜芦醇可通过抗氧化应激作用保护小梁网细胞。同时,Ren 等研究发现,小梁网细胞中 Sirt1 表达活性下调引起的小梁网细胞 DNA 双链损伤修复能力下降可能是诱发青光眼的因素之一。白藜芦醇能明显提高正常的小梁网细胞中 Sirt1 的表达活性,上调的 Sirt1 能促进小梁网细胞 DNA 双链损伤修复,保护小梁网正常功能<sup>[26]</sup>。另外,Razali 团队的研究发现,在类固醇诱导的高眼压症(SIOH)和青光眼模型中,局部应用反式白藜芦醇可降低其眼内压,具体机制可能与激活肾上腺  $\alpha$ 1 受体后引起的房水中 MMP-2 水平升高、小梁网形态改变(小梁网组织变薄,细胞间隙增宽)和视网膜氧化还原状态恢复有关<sup>[27]</sup>。Liu 等<sup>[28]</sup>研究也发现,白藜芦醇能够通过下调 MMP-9 和 iNOS,并上调 HO-1 的表达,降低缺血再灌注导致的高眼压。可见,白藜芦醇通过抗氧化应激作用保护小梁网细胞,从而维持小梁网房水引流途径正常功能和降低眼内压方面有一定的作用。

线粒体功能障碍是青光眼后期视神经退行性变的重要影响因素,维持 RGCs 正常代谢对减少 RGCs 死亡有重要意义<sup>[29]</sup>。Chen 等<sup>[30]</sup>研究结果显示,在去血清培养的 RGC-5 细胞模型中,白藜芦醇处理后可上调 Sirt1 表达,促进低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )从胞浆进核以及下游转录因子的表达,进而促进线粒体合成和改善 RGCs 能量代谢,同时白藜芦醇还可稳定线粒体膜电位,下调 Caspase-3 的表达,抑制细胞色素-C的释放,从而抑制 RGC-5 细胞凋亡。另外,Pirhan 等<sup>[31]</sup>研究发现,神经保护剂利鲁唑单独给药、白藜芦醇单独给药或联合大剂量给药后,在小鼠青光眼模型中对



RGCs 存活都有较好的保护作用,并且联合给药和早期给药疗效更好,目前机制仍不明。一项最新的研究报道,在遗传上易患青光眼的模型小鼠体内,添加维生素 B<sub>3</sub> 到饮用水中可有效地阻止青光眼的发生,证实维生素 B<sub>3</sub> 治疗会改善老化的视网膜神经节细胞的代谢功能,具体的机制仍不清楚<sup>[29]</sup>。另外,烟酰胺(NAM)是维生素 B<sub>3</sub> 的一种类型,一直以来认为是 Sirt1 的抑制剂,最近的研究发现 NAM 只是 Sirt1 的体外激动剂,在细胞内则表现出对 Sirt1 的激动作用<sup>[32]</sup>,作为 Sirt1 激动剂的白藜芦醇和维生素 B<sub>3</sub> 在改善代谢功能方面有类似的功效<sup>[33]</sup>。因此可推测,长期服用白藜芦醇可能对提高老化的视网膜神经节细胞青光眼的代谢有利,有阻止或延缓青光眼发生的可能,给未来青光眼的防治研究提供了新的思路。在视神经损伤小鼠模型中,长期服用白藜芦醇可保护受损的视网膜神经节细胞树突和减轻内质网未折叠蛋白反应<sup>[34]</sup>。以上研究结果提示,白藜芦醇在视神经保护、改善 RGCs 代谢和减少 RGCs 死亡方面有一定作用。

由此可见,白藜芦醇在保护小梁网正常功能、维持正常眼压、改善 RGCs 代谢、减少 RGCs 死亡和保护视神经功能方面都有一定作用,但进一步应用于临床仍旧需要更多的基础研究和临床验证。

**3.2 白藜芦醇与年龄相关性白内障** 年龄相关性白内障(age-related cataract, ARC)是指随着年龄增长晶状体出现混浊,使视力发生障碍的眼科疾病。目前已公认,氧化损伤是白内障发生的始动环节,主要表现在晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)的凋亡和晶状体蛋白的改变。晶状体混浊的发展与 LECs 的状态变化密切相关,在 LECs 发生凋亡的部位,晶状体的局部混浊往往紧随其后<sup>[35]</sup>。Zheng 等<sup>[36]</sup>研究发现,在氧化应激的条件下,白藜芦醇通过提高 Sirt1 在 LECs 的表达,减少 p53 介导的转录激活,从而抑制 LECs 的凋亡。同时,白藜芦醇能够激活 Sirt1,调节 FOXO 信号通路,保护氧化应激状态的 LECs,从而进一步抑制白内障的形成<sup>[37]</sup>。研究表明,白藜芦醇通过抑制 NF- $\kappa$ B 表达和活性、抑制 ROS 和 iNOS 的产生以及细胞凋亡,从而减轻高糖处理后 LECs 模型中的氧化应激损伤<sup>[38]</sup>。另外,Zheng 等<sup>[39]</sup>研究表明,白藜芦醇可以通过提高 LECs 内 SOD-1 和 HO-1 等抗氧化酶的表达及活性保护 LECs,减轻氧化应激损伤。由此可见,白藜芦醇在减轻 LECs 氧化应激损伤和抑制 LECs 凋亡方面有一定作用,提示白藜芦醇可能对 ARC 的发生发展有防治作用。

**3.3 白藜芦醇与年龄相关性黄斑变性** 年龄相关性黄斑变性是以视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)和光感受器细胞变性和死亡以及脉络膜新生血管形成特征的黄斑区退行性病变。AMD 的具体发病机制仍不清楚,RPE 的衰老及代谢改变、光损伤和氧化损伤、免疫炎症因素、遗传和基因突变、血流动力学改变是 AMD 常见的几种发病机制<sup>[40]</sup>。

ROS 和潜在有毒物质的积累显著影响 RPE 的功能或造成 RPE 细胞的死亡,进一步导致光感受器发生变性损伤,引起早期 AMD 的发生。研究表明,白藜芦醇是 ROS

的有效清除剂,并且可以增强抗氧化酶的活性,从而减轻 RPE 细胞氧化应激损伤<sup>[41]</sup>,另外白藜芦醇可通过激动过氧化物酶增殖剂激活受体 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\delta$ ,有效减少碘化钠处理后的 RPE 细胞死亡<sup>[42]</sup>。同时,白藜芦醇可通过促进线粒体生成,保护丙烯醛处理后氧化应激状态的 RPE 细胞<sup>[43]</sup>,还可以通过降低 IL-6 和 IL-8 的表达与分泌,减轻炎症反应,从而阻止 AMD 的进一步发展<sup>[44]</sup>。口服白藜芦醇可降低 AMD 患者视网膜氧化损伤,预防 RPE 退行性变,对改善其视功能有长期益处<sup>[45]</sup>。因此可推测,早期应用白藜芦醇降低视网膜氧化应激水平和减轻炎症反应,对预防和治疗早期 AMD 有重要意义。

研究报道,白藜芦醇可预防抗体介导的视网膜细胞凋亡,其可能的机制是白藜芦醇抑制抗体进入细胞内后引起钙离子浓度的增加,稳定线粒体膜电位,抑制线粒体细胞色素 C 的释放和 Caspase 的活化<sup>[46]</sup>,上调 Sirt1 和抗凋亡蛋白 Ku70,下调具有促进凋亡作用的 Bax 蛋白表达,从而抑制了视网膜细胞凋亡<sup>[47]</sup>。另外,研究发现光暴露后的小鼠视网膜细胞核提取物中,活化蛋白转录因子(AP-1)组成部分 c-fos 的表达会增加,随后光感受器细胞出现凋亡。然而,经过白藜芦醇处理后,c-fos 的表达水平显著下降,提示白藜芦醇可通过抑制 AP-1 的活化,进一步抑制光感受器细胞的死亡<sup>[48]</sup>。可见,白藜芦醇在抑制视网膜细胞凋亡方面有一定作用。

大量研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成密切相关,抗 VEGF 治疗是目前渗出性 AMD 的主要治疗方法。白藜芦醇可抑制缺氧诱导的 RPE 中 VEGF 的分泌,从而抑制 CNV 生长,相关机制可能与抑制 TGF- $\beta$  等炎症因子的释放、下调 NF- $\kappa$ B 和缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )转录因子表达、激活真核延迟因子 2(eEF2)激酶有关<sup>[49-50]</sup>。在 AMD 患者食物中添加白藜芦醇有效性的研究中发现,白藜芦醇表现出类似抗 VEGT 药物治疗的治疗效果,短期内出现视网膜正常结构的恢复、RPE 功能和脉络膜血供改善等现象,并且对 AMD 患者长期视功能改善有一定效果,提示白藜芦醇在短期抑制 CNV 生成、改善 AMD 长期预后方面有一定作用<sup>[51-52]</sup>。

由此可见,白藜芦醇可降低视网膜氧化应激水平、减轻炎症反应、抑制视网膜细胞凋亡和抑制 CNV 生长,在预防和延缓 AMD 的发生发展方面有重要意义。

#### 4 小结与展望

综上所述,白藜芦醇通过激活 Sirt1 和调节多个细胞转导通路发挥抗氧化应激、抗炎等生物学功能,对延迟年龄相关性眼病的发生发展有一定作用。但是白藜芦醇和年龄相关性眼病的研究仍处于初始阶段,对于年龄相关性眼病的作用和机制还有待深入挖掘。在治疗方面,其最佳药物浓度、体内代谢过程和药物投递系统有待进一步研究<sup>[53]</sup>。目前对白藜芦醇的研究大多集中于实验动物模型和细胞分子水平,是否在人类的年龄相关性眼病中取得同样显著的效果仍需进一步研究和大规模的临床随机对照试验。

## 参考文献

- 1 Kleln R, Kleln BE. The Prevalence of Age-Related Eye Diseases and Visual Impairment in Aging: Current Estimates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(14):ORSF5-13
- 2 Zetterberg M. Age-related eye disease and gender. *Maturitas* 2016; 83:19
- 3 Gutierrez-castellanos N, Winkelman BH, Tolosa-Rodriguez L, et al. Impact of aging on long-term ocular reflex adaptation. *Neurobiol Aging* 2013;34(12):2784-2792
- 4 Abuamero KK, Kondkar AA, Chalam KV. Resveratrol and Ophthalmic Diseases. *Nutrients* 2016;8(4):200-210
- 5 Anisimova NY, Kiselevsky MV, Sosnov AV, et al. Trans-, cis-, and dihydro-resveratrol: a comparative study. *Chem Cent J* 2011;5:88
- 6 Mimura T, Kaji Y, Noma H, et al. The role of SIRT1 in ocular aging. *Exp Eye Res* 2013;116C(5):17-26
- 7 Borra MT, Smith BC, Denu JM. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J Bio Chem* 2005;280(17):17187-17195
- 8 Park SJ, Ahmad F, Philp A, et al. Resveratrol Ameliorates Aging-Related Metabolic Phenotypes by Inhibiting cAMP Phosphodiesterases. *Cell* 2012;148(3):421-433
- 9 Price NL, Gomes AP, Ling AJ, et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metab* 2012;15(5):675-690
- 10 Cao D, Wang M, Qiu X, et al. Structural basis for allosteric, substrate-dependent stimulation of SIRT1 activity by resveratrol. *Genes Dev* 2015;29(12):1316-1325
- 11 Liu B, Ghosh S, Yang X, et al. Resveratrol Rescues SIRT1-Dependent Adult Stem Cell Decline and Alleviates Progeroid Features in Laminopathy-Based Progeria. *Cell Metab* 2012;16(6):738
- 12 Wong Y, Gruber J, Jenner AM, et al. Elevation of oxidative-damage biomarkers during aging in F2 hybrid mice: protection by chronic oral intake of resveratrol. *Free Radic Biol Med* 2009;46(6):799-809
- 13 Bola C, Bartlett H, Eperjesi F. Resveratrol and the eye: activity and molecular mechanisms. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(5):699-713
- 14 Ren J, Fan C, Chen N, et al. Resveratrol Pretreatment Attenuates Cerebral Ischemic Injury by Upregulating Expression of Transcription Factor Nrf2 and HO-1 in Rats. *Neurochem Res* 2011; 36(12): 2352-2362
- 15 Liu FC, Tsai HI, Yu HP. Organ-Protective Effects of Red Wine Extract, Resveratrol, in Oxidative Stress-Mediated Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:568634
- 16 Xiao NN. Effects of Resveratrol Supplementation on Oxidative Damage and Lipid Peroxidation Induced by Strenuous Exercise in Rats. *Biomol Ther* 2015;23(4):374-378
- 17 Falchetti R, Fuggetta MP, Lanzilli G, et al. Effects of resveratrol on human immune cell function. *Life Sci* 2001;70(1):81-96
- 18 Lançon A, Frazzi R, Latruffe N. Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Properties of Resveratrol in Ocular Diseases. *Molecules* 2016;21(3):304
- 19 Huang T, Gao D, Jiang X, et al. Resveratrol inhibits oxygen-glucose deprivation-induced MMP-3 expression and cell apoptosis in primary cortical cells via the NF-κB pathway. *Mol Med Rep* 2014;10(2): 1065-1071
- 20 Gweon EJ, Kim SJ. Resveratrol induces MMP-9 and cell migration via the p38 kinase and, PI-3K pathways in HT1080 human fibrosarcoma cells. *Oncol Rep* 2013;29(2):826-834
- 21 Zhu J, Yong W, Wu X, et al. Anti-inflammatory mechanisms of resveratrol in activated HMC-1 cells: pivotal roles of NF-κB and MAPK. *Pharmacol Res* 2009;59(5):330-337
- 22 Cullen JP, Morrow D, Jin Y, et al. Resveratrol inhibits expression and binding activity of the monocyte chemotactic protein-1 receptor, CCR2, on THP-1 monocytes. *Atherosclerosis* 2007;195(1):e125-133
- 23 Zhu J, Yong W, Wu X, et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol on TNF-alpha-induced MCP-1 expression in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;369(2):471-477
- 24 Xia N, Forstermann U, Li H. Effects of resveratrol on eNOS in the endothelium and the perivascular adipose tissue. *Ann N Y Acad Sci* 2017 [Epub ahead of print]
- 25 Luma C, Li G, Liton PB, et al. Resveratrol prevents the expression of glaucoma markers induced by chronic oxidative stress in trabecular meshwork cells. *Food Chem Toxicol* 2009;47(1):198
- 26 任朋亮, 范雪娇, 杨晓龙, 等. SIRT1 增强青光眼小梁网细胞 DSBs 修复能力及抗细胞衰老的研究. *四川大学学报* 2014;45(4):572-577
- 27 Razali N, Agarwal R, Agarwal P, et al. Role of adenosine receptors in resveratrol-induced intraocular pressure lowering in rats with steroid-induced ocular hypertension. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43(1):54
- 28 Liu XQ, Wu BJ, Pan WH, et al. Resveratrol Mitigates Rat Retinal Ischemic Injury: The Roles of Matrix Metalloproteinase-9, Inducible Nitric Oxide, and Heme Oxygenase-1. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;29(1):33
- 29 Williams PA, Harder JM, Foxworth NE, et al. Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science* 2017;355(6326):756
- 30 Chen S, Fan Q, Li A, et al. Dynamic mobilization of PGC-1α mediates mitochondrial biogenesis for the protection of RGC-5 cells by resveratrol during serum deprivation. *Apoptosis* 2013;18(7):786-799
- 31 Pirhan D, Yüksel N, Emre E, et al. Riluzole- and Resveratrol-Induced Delay of Retinal Ganglion Cell Death in an Experimental Model of Glaucoma. *Curr Eye Res* 2016;41(1):59-69
- 32 Hwang ES, Song SB. Nicotinamide is an inhibitor of SIRT1 *in vitro*, but can be a stimulator in cells. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74(18): 3347-3362
- 33 Imai S, Guarente L. NAD+ and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol* 2014;24(8):464-471
- 34 Lindsey JD, Duong-Polk KX, Hammond D, et al. Protection of injured retinal ganglion cell dendrites and unfolded protein response resolution after long-term dietary resveratrol. *Neurobiol Aging* 2015;36(5):1969-1981
- 35 Goutham G, Manikandan R, Beulaja M, et al. A focus on resveratrol and ocular problems, especially cataract: From chemistry to medical uses and clinical relevance. *Biomed Pharmacother* 2017;86:232-241
- 36 Zheng T, Lu Y. SIRT1 Protects Human Lens Epithelial Cells Against Oxidative Stress by Inhibiting p53-Dependent Apoptosis. *Curr Eye Res* 2016;41(8):1-8
- 37 Li G, Luma C, Navarro ID, et al. Resveratrol prevention of oxidative stress damage to lens epithelial cell cultures is mediated by forkhead box O activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4395-4401
- 38 陶军, 孙晓楠. 白藜芦醇对高浓度葡萄糖诱导人晶状体上皮细胞氧化损伤的拮抗作用及其可能机制探讨. *中华眼科杂志* 2014;50(10):777
- 39 Zheng Y, Liu Y, Ge J, et al. Resveratrol protects human lens epithelial cells against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress by increasing catalase, SOD-1, and HO-1 expression. *Mol Vis* 2010; 16: 1467-1474

- 40 李娜,孙先勇. 年龄相关性黄斑变性的发病机制及治疗研究现状. *中国全科医学* 2016;19(6):724-728
- 41 King RE, Kent KD, Bomser JA. Resveratrol reduces oxidation and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via extracellular signal-regulated kinase inhibition. *Chem Biol Interact* 2005;151(2):143-149
- 42 Qin S, Lu Y, Rodrigues GA. Resveratrol protects RPE cells from sodium iodate by modulating PPAR $\alpha$  and PPAR $\delta$ . *Exp Eye Res* 2013;118:100-108
- 43 Sheu SJ, Liu NC, Ou CC, *et al.* Resveratrol stimulates mitochondrial bioenergetics to protect retinal pigment epithelial cells from oxidative damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):6426
- 44 Latruffe N, Lançon A, Limagne E, *et al.* Bioreactivity of Resveratrol Toward Inflammation Processes. Recent Advances in Redox Active Plant and Microbial Products. *Springer Netherlands* 2014:193-207
- 45 Richer S, Patel S, Sockanathan S, *et al.* Resveratrol Based Oral Nutritional Supplement Produces Long - Term Beneficial Effects on Structure and Visual Function in Human Patients. *Nutrients* 2014;6(10):4404-4420
- 46 Adamus G, Webb S, Shiraga S, *et al.* Anti-recoverin antibodies induce an increase in intracellular calcium, leading to apoptosis in retinal cells. *J Autoimmun* 2006;26(2):146-153
- 47 Anekonda TS, Adamus G. Resveratrol prevents antibody - induced apoptotic death of retinal cells through upregulation of Sirt1 and Ku70. *BMC Res Notes* 2008;1(1):122
- 48 Kubota S, Kurihara T, Ebinuma M. Resveratrol Prevents Light - Induced Retinal Degeneration via Suppressing Activator Protein - 1 Activation. *Am J Pathol* 2010;177(4):1725-1731
- 49 Nagineni CN, Raju R, Nagineni KK, *et al.* Resveratrol Suppresses Expression of VEGF by Human Retinal Pigment Epithelial Cells: Potential Nutraceutical for Age-related Macular Degeneration. *Aging Dis* 2014;5(2):88-100
- 50 Khan AA, Dace DS, Ryazanov AG, *et al.* Resveratrol regulates pathologic angiogenesis by a eukaryotic elongation factor - 2 kinase - regulated pathway. *Am J Pathol* 2010;177(1):481-492
- 51 Richer S, Stiles W, Ulanski L, *et al.* Observation of Human Retinal Remodeling in Octogenarians with a Resveratrol Based Nutritional Supplement. *Nutrients* 2013;5(6):1989-2005
- 52 Richer S, Patel S, Sockanathan S, *et al.* Resveratrol Based Oral Nutritional Supplement Produces Long - Term Beneficial Effects on Structure and Visual Function in Human Patients. *Nutrients* 2014;6(10):4404-4420
- 53 Balaiya S, Abu-Amero KK, Kondkar AA, *et al.* Sirtuins Expression and Their Role in Retinal Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:3187594