

白藜芦醇在创面愈合中的作用研究进展

刘钰¹ 杨丽萍¹ 刘白雪¹ 周帅¹ 李蒙¹ 贾晴¹ 于希军²

¹内蒙古医科大学中医学院, 呼和浩特 010110; ²内蒙古医科大学附属医院皮肤科, 呼和浩特 010110

刘钰现在湖南中医药大学中西医结合学院中西医结合外科学教研室, 长沙 410208

通信作者: 于希军, Email: yuxijun163@163.com

【摘要】 患者创面愈合困难是临床各科室医师均有可能遇到的难题, 目前仍然没有很好的解决方案。白藜芦醇是一种天然活性物质, 具有抗炎、抗氧化、抗菌及促进血管新生等作用, 是潜在的促进创面愈合的药物。然而, 白藜芦醇因生物利用度不高等原因, 临床应用受限。该文对白藜芦醇促进创面愈合的分子机制及其在创面治疗中的给药方式进行综述, 以期为该药的重新开发提供思路。

【关键词】 伤口愈合; 药理作用分子作用机制; 白藜芦醇; 慢性难愈性创面; 给药方式

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金面上项目(2021MS08027、2022MS08021); 国家自然科学基金青年科学基金项目(82205127); 内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202201189); 内蒙古医科大学面上项目(YKD2021MS023)

Research progress on the role of resveratrol in wound healing

Liu Yu¹, Yang Liping¹, Liu Baixue¹, Zhou Shuai¹, Li Meng¹, Jia Qing¹, Yu Xijun²

¹College of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; ²Department of Dermatology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China

Liu Yu is now working at the Teaching and Research Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Surgery, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Corresponding author: Yu Xijun, Email: yuxijun163@163.com

【Abstract】 The difficulty of wound healing in patients is a difficult problem that doctors in all clinical departments may encounter, and there is still no good solution. Resveratrol is a kind of natural active substance,

which has anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial, and angiogenesis promoting effects, and is a potential drug to promote wound healing. However, the clinical application of resveratrol is limited due to its low bioavailability. In this review, the molecular mechanism of resveratrol in promoting wound healing and its administration methods in wound treatment were reviewed to provide ideas for the redevelopment of resveratrol.

【Key words】 Wound healing; Molecular mechanisms of pharmacological action; Resveratrol; Chronic refractory wounds; Administration methods

Fund program: General Program of Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region of China (2021MS08027, 2022MS08021); Youth Science Fund Program of National Natural Science Foundation of China (82205127); Health Commission Medical Health Technology Plan Project of Inner Mongolia Autonomous Region of China (202201189); General Program of Inner Mongolia Medical University (YKD2021MS023)

创面愈合困难既是一种单独的疾病——慢性难愈性创面, 也是许多其他疾病的并发症, 可见于临床各科室患者, 并且随着社会老龄化的进展, 其发病率呈上升趋势。然而, 因创面愈合受炎症、感染、缺血、缺氧以及营养障碍等众多复杂因素影响^[1], 慢性难愈性创面成为临床医师面临的棘手问题, 目前仍然没有很好的治疗方案, 严重影响患者身心健康, 加重患者家庭乃至社会的负担。

白藜芦醇是一种从植物中提取的天然非黄酮类多酚化合物, 具有很强的生物活性, 又称芪三酚^[2], 广泛存在于中药藜芦、虎杖等多种常见植物中。白藜芦醇最初是从植物毛叶藜芦的根部中提取出来的, 至今已在 70 多种植物中检出^[3]。现代药理学研究表明, 白藜芦醇具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗衰老、抗肿瘤、抗糖尿病等作用, 具有较高的药用、

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230802-00034

本文引用格式: 刘钰, 杨丽萍, 刘白雪, 等. 白藜芦醇在创面愈合中的作用研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2024, 40(2): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230802-00034.

Liu Y, Yang LP, Liu BX, et al. Research progress on the role of resveratrol in wound healing[J]. Chin J Burns Wounds, 2024, 40(2): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230802-00034.



食用及保健价值^[4]。近年来,研究显示白藜芦醇对创面具有一定的治疗作用,可通过抗炎、抗氧化、抗菌、促进血管新生、促进细胞活化与增殖、抗纤维化来促进创面愈合^[5]。然而,白藜芦醇因生物利用度不高等原因,临床应用受限。本文对白藜芦醇促进创面愈合的分子机制及其在创面治疗中的给药方式进行综述,以期为该药的进一步临床应用及重新开发提供参考。

1 白藜芦醇促进创面愈合的机制

1.1 抗炎作用

炎症反应是一种适应性反应,可由各种危险信号,如微生物入侵或组织损伤触发,涉及多种类型细胞和介质信号^[6]。白藜芦醇对急、慢性炎症均有良好的抗炎作用,其抗炎机制可能与其对细胞因子的调节相关。

白藜芦醇可以通过抑制活性氧和一氧化氮的产生从而抑制氧化应激来间接发挥抗炎作用^[7]。由活性氧累积引起的氧化应激能够导致多种疾病,例如慢性炎症和癌症的炎症反应^[8]。研究表明,白藜芦醇具有清除活性氧的能力,能够显著抑制活化的大鼠巨噬细胞中一氧化氮的产生,并显著降低 NOS 蛋白的表达量^[8]。

总体而言,白藜芦醇可以抑制 IL-1 α 、IL-6、TNF- α 、环氧合酶-2 等炎症因子的产生^[9-10],并下调 IL-17 的 mRNA 表达和蛋白分泌^[11],直接发挥抗炎作用。研究显示,IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎性细胞因子的过度生成可延长炎症期并延迟大鼠全层皮肤缺损创面愈合,而白藜芦醇可以通过激活去乙酰化酶抑制核因子 κ B 的家族成员 Re1A 乙酰化,进而降低核因子 κ B 诱导的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的表达,促进创面的愈合^[6]。有学者观察到,与单一应用间充质干细胞治疗相比,将白藜芦醇和间充质干细胞共同应用于糖尿病大鼠创面后,创面组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症标志物水平显著降低,创面愈合速度加快^[12]。另有学者在糖尿病小鼠创面局部应用白藜芦醇后观察到,该药可以加速创面胶原沉积,减轻创面组织的炎症反应,减少促炎性细胞因子 IL-1 β 、诱导型 NOS、TNF- α 的释放,同时促进 M2 型巨噬细胞的极化,进而促进创面的愈合^[3,13]。

1.2 抗氧化作用

皮肤受损后创面容易感染,产生过量自由基,导致体内氧化应激增强。氧化应激增强主要是由活性氧的过度累积所致,是诱发多种疾病,包括癌症、糖尿病、慢性肾病、心血管疾病等的基础^[14]。持续的氧化应激可促进 Fb、内皮细胞、KC 和间充质干细胞的衰老,延缓肉芽组织生长、血管新生和再上皮化等创面愈合过程。而白藜芦醇具有的三羟基结构,对于过量活性氧产生、线粒体异常分布和脂质过氧化具有强大的抑制作用^[15]。同时,白藜芦醇还能上调抵抗氧化应激损伤的基因的表达^[16]。

白藜芦醇能够通过限制活性氧的产生和刺激具有抗氧化作用的化合物生成来发挥抗氧化作用。有研究表明,白藜芦醇可以通过降低人结肠腺癌上皮细胞中活性氧浓度并

增加抗氧化酶的表达来保护结肠腺癌上皮细胞,使其免受过氧化氢诱导的氧化损伤,同时通过促进闭锁蛋白的表达和磷酸化发挥抗氧化作用^[17]。另有研究者观察到,与应用普通水凝胶相比,载有白藜芦醇的水凝胶能够显著促进糖尿病大鼠创面愈合,使其再生皮肤结构更完整,炎症反应更轻,愈合时间更短^[18]。在该研究中,白藜芦醇可能是通过上调细胞核转录因子 E2 相关因子 2 和锰-SOD,减弱氧化应激,从而发挥促进创面愈合作用的^[18]。

1.3 抗菌作用

由于皮肤缺损,创面易受到细菌感染,感染持续存在可刺激炎症因子(如 TNF- α 等)和蛋白酶分泌,延长创面中免疫细胞的存在时间,降解必需蛋白,破坏 ECM 重塑,导致创面愈合延迟^[19]。白藜芦醇对多种细菌具有抗菌活性,能够改善创面微环境,加速创面愈合。研究显示,白藜芦醇可以通过干扰细菌细胞壁合成、抑制细菌生物膜形成、抑制细菌的群体感应来发挥抗菌作用^[20]。除此之外,白藜芦醇还可作为抗菌增效剂增强细菌对抗生素的敏感性,提高抗生素的疗效^[21]。

有研究表明,白藜芦醇通过干扰细胞壁的合成,对肠球菌细胞结构造成破坏,使菌体扭曲变形,致使细胞破裂,其作用机制可能是白藜芦醇与青霉素结合蛋白结合或者阻碍细胞壁的肽糖聚合所需的糖肽基的合成和转肽反应,进而阻碍细胞壁合成^[22]。另有研究显示,白藜芦醇能够通过抑制核梭杆菌中与生物膜形成有关的 5 个基因 *FN0116*、*FN0503*、*FN0659*、*FN0675* 和 *FN1856* 的表达影响其生物膜的形成,且随着白藜芦醇浓度的增加,其抑制作用增强^[23]。江枫等^[24]研究表明,白藜芦醇能够显著抑制紫色杆菌 CV026 中由群体感应控制的紫色杆菌素的产生,抑制率达 74.9%。Liu 等^[25]通过体外实验表明,白藜芦醇可以增强大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对多黏菌素 B 的敏感性,且白藜芦醇的浓度越高,敏感性越强。以上研究表明白藜芦醇对细菌具有抑制作用,但是在通过抑菌促进创面愈合方面,相关文献尚少,具体机制尚未明确。

1.4 促进血管新生

血管新生,是指从原先存在的血管中产生新血管,这是创面正常愈合的先决条件。血管新生包括多种生理过程,如血管内皮细胞的增殖与迁移、血管平滑肌细胞迁移等^[26]。据报道,白藜芦醇以剂量依赖方式调节血管生成,其中低剂量白藜芦醇诱导血管新生,高剂量白藜芦醇抑制血管新生,白藜芦醇促血管新生的作用可能与其增加 VEGF 的表达有关^[27]。VEGF 被认为是促进创面血管新生最普遍、最有效的生长因子,该因子通过诱导内皮细胞的迁移和增殖,增强血管通透性,从而起到促进创面血管新生的作用。

研究显示,在大鼠全层子宫损伤模型中,白藜芦醇通过增加 VEGF 免疫反应性,降低谷胱甘肽过氧化物酶、SOD 活性并增加丙二醛表达,进而促进创面的愈合^[28]。白藜芦醇还可通过刺激内皮型 NOS 的活性和 VEGF 的表达,从而改善血液供应,以达到促进大鼠子宫全层损伤修复的目的^[28]。

有研究者通过大鼠烧伤模型观察到,与应用凡士林的对照组相比,白藜芦醇治疗组大鼠创面组织中的IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1和VEGF显著增加,创面愈合时间显著缩短^[29]。

1.5 促进Fb增殖与迁移

Fb作为促进创面愈合的重要修复细胞,在炎症反应刺激下增殖的同时还可分泌胶原蛋白等ECM成分,为创面修复创造有利条件。目前很多研究显示,白藜芦醇对Fb增殖的影响具有明显的时间与浓度依赖性,不仅如此,不同浓度的白藜芦醇对部分细胞的增殖影响表现为双向性,即低浓度下表现为促进细胞生长、修复等,而高浓度下表现为明显抑制细胞生长,起诱导细胞凋亡的作用^[30]。白藜芦醇能够在低浓度时促进Fb的增殖、迁移并增加胶原蛋白的生成,促进大鼠腹部切口愈合,其作用机制可能与其促进羟脯氨酸的表达有关^[31]。在持续的氧化应激条件下,低浓度的白藜芦醇能够逆转过氧化氢导致的损伤,稳定Fb的超微结构,促进胶原纤维有序排列,诱导Fb增殖和迁移,加速糖尿病大鼠创面愈合^[32]。而有研究表明,高浓度的白藜芦醇能够通过降低I型胶原和III型胶原mRNA表达和羟脯氨酸水平^[33],下调TGF- β_1 和Smad2、Smad3蛋白表达,来抑制人病理性瘢痕Fb增殖并诱导该细胞凋亡^[34]。由此可见,适当浓度的白藜芦醇可以调控Fb的生理特性,以控制细胞的增殖、迁移以及胶原蛋白合成和积累之间的平衡,可以用于治疗创面。

1.6 促进KC增殖与迁移

KC是皮肤表皮的主要组成细胞,对微生物具有抵抗力,该细胞的增殖和迁移有助于创面的愈合。白藜芦醇能够通过抗炎、抗氧化等方式促进KC向创面边缘迁移、增殖,促进创面愈合^[35]。在小鼠全层皮肤缺损创面中应用白藜芦醇,能够通过靶向微小RNA-212/胱天蛋白酶8轴来促进人KC增殖与迁移,加速创面愈合^[36]。在小鼠全层皮肤缺损创面中应用白藜芦醇,能通过减轻炎症反应来促进表皮细胞增殖,加速创面愈合,这可能与白藜芦醇下调炎症因子,包括IL-6、IL-9、IL-24等的mRNA表达相关^[37-38]。

1.7 促进巨噬细胞极化

巨噬细胞是一种可塑性较强的细胞群体,可根据体内外微环境变化极化为M1型与M2型,在创面愈合的不同时期起着不同作用。M1型巨噬细胞主要产生促炎性细胞因子,而M2型巨噬细胞则下调炎症因子的表达,以促进创面愈合。然而,过度的炎症会导致创面愈合障碍。因此,调节巨噬细胞的稳态也是促进创面愈合的关键环节。白藜芦醇能够通过调控巨噬细胞表型促进创面愈合。在创面愈合的早期阶段,M1型巨噬细胞会产生促炎性细胞因子,如IL-6、IL-1 β 和TNF- α 。有研究者通过在大鼠全层皮肤缺损创面中应用负载白藜芦醇的水凝胶,减少了M1型巨噬细胞浸润,抑制了TNF- α 和IL-1 β 的表达,促进了胶原蛋白沉积,加速了创面愈合^[39]。另有研究者观察到,白藜芦醇通过激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路促进M2型巨噬

细胞极化来调节炎症,减少了炎症因子包括TNF- α 、诱导型NOS、IL-1 β 、IL-6的分泌,进而促进糖尿病小鼠创面愈合^[13]。

1.8 抗纤维化

在皮肤烧创伤后,正常的创面愈合将通过产生足够数量的胶原来修复和闭合创面,然而,不正常的创面愈合则可能引发病理性瘢痕,其组织学特点为Fb增多、胶原沉积过多等。白藜芦醇对Fb的增殖、凋亡具有调节作用。有研究表明,白藜芦醇能够通过上调微小RNA-4654,下调Ras同源蛋白,激活自噬,从而抑制人Fb的增殖,进而抑制增生性瘢痕的形成^[40]。另有研究表明,将白藜芦醇作用于人增生性瘢痕Fb 24 h,能够显著上调G0期和G1期细胞的百分比,下调S期细胞的百分比,上调早期凋亡和晚期凋亡细胞的百分比,抑制人增生性瘢痕Fb的迁移能力,这可能与白藜芦醇抑制人增生性瘢痕Fb中早期生长反应因子1、细胞周期蛋白D1、细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子1A和基质金属蛋白酶9的表达有关^[30]。除此之外,还有学者将白藜芦醇软膏应用于病理性瘢痕患者中,结果显示白藜芦醇治疗总显效率为87.75%,高于普通瘢痕软膏的68.08%,有良好的去除瘢痕的作用^[41]。

2 白藜芦醇在创面治疗中的给药方式

白藜芦醇的生物活性很高,其给药方式包括口服、静脉注射、腹腔注射等,但是口服白藜芦醇的生物利用度很低。有研究者通过给健康人口服和静脉注射白藜芦醇来评估药物利用度观察到,口服给药后白藜芦醇的胃肠道降解性较高,生物利用度接近于零,这可能与口服给药后肠道/肝脏的硫酸盐结合、葡糖醛酸化和磺化速度较快有关^[42]。另有研究者使用LPS诱导脓毒症小鼠模型,比较口服和腹腔注射白藜芦醇的作用,观察到口服给药没有明显的全身性保护作用,而腹腔注射给药15 min后白藜芦醇代谢物白藜芦醇-3-O-葡萄糖醛酸苷水平是口服给药对照的15倍,这可能与参与白藜芦醇吸收的转运蛋白受到LPS抑制有关^[43]。

针对口服白藜芦醇生物利用度低的问题,对白藜芦醇进行化学结构修饰是一种有效的开发策略,如通过改变苯环和酚羟基后获得的白藜芦醇衍生物具有良好的抗炎、抗氧化、抗菌等药理作用。有研究者通过改变苯环,将一个双键转化为亚胺,得到了白藜芦醇衍生物,并通过共轭作用证明了其具有良好的自由基清除活性^[44]。另有研究者利用甲氧基取代白藜芦醇第3位和第5位酚羟基,获得的二甲基衍生物紫檀芪能够降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平,升高VEGF表达,促进大鼠糖尿病足溃疡的创面愈合,其作用机制可能与激活促分裂原活化的非受体酪氨酸激酶/MAPK/胞外信号调节激酶信号通路有关^[45]。

除此之外,替代给药途径也能明显提高白藜芦醇的生物利用度。目前,已有多个科研团队将生物膜技术、纳米技术等现代制药技术应用于白藜芦醇创新剂型的制备,直接在靶部位进行药物的控制和延长释放,旨在提升白藜芦醇

对各种急、慢性创面的促愈合能力。有研究者将白藜芦醇加入聚乙烯醇冷冻凝胶膜中,制成一种新的活性创面敷料,结果显示,负载有白藜芦醇的冷冻凝胶可以加速创面愈合进程^[9]。另有研究者将白藜芦醇加载到二氧化硅纳米颗粒中以增强白藜芦醇释放动力,随后将前述复合物与血小板来源的细胞外囊泡、复合水凝胶、甲基丙烯酸明胶/丝素蛋白甲基丙烯酸缩水甘油酯结合形成复合水凝胶,并将该复合水凝胶用于治疗糖尿病小鼠创面,结果显示该复合水凝胶降低了促炎性细胞因子 TNF- α 和诱导型 NOS 的表达,增加了抗炎因子 TGF- β_1 和精氨酸酶 1 的表达,促进了血管生成,加速了创面愈合^[18]。

3 小结与展望

创面修复受炎症、血管新生障碍、氧化应激等的影响,而白藜芦醇具有抗炎、抗氧化、促血管生成和抗菌等作用,是促进创面愈合的潜在新药。在抗炎方面,白藜芦醇通过直接、间接的作用调节细胞因子和分子介质发挥抗炎作用。白藜芦醇还能通过抑制活性氧、上调抵抗氧化应激损伤的基因的表达等方式发挥抗氧化作用。在血管新生方面,白藜芦醇以剂量依赖方式调节血管生成,通过促进 VEGF 的表达以促进新生血管的形成。在促进细胞增殖、活化方面,白藜芦醇能够通过调控 Fb、KC 的增殖和迁移,促进巨噬细胞极化来发挥协调创面闭合、基质沉积等作用。在抑菌方面,白藜芦醇通过抑制细菌活力和增强细菌对抗生素的敏感性,改善创面微环境。

以上研究表明,白藜芦醇在创面修复中应用前景巨大。然而,白藜芦醇具有水溶性差、化学稳定性低、生物利用度低和生物半衰期短等不足,这限制了其临床实用性。但是,有学者通过化学结构修饰和替代给药途径明显提高了白藜芦醇的生物利用度。随着现代制药技术的发展,未来生物膜等新材料研发以及化学结构修饰将为白藜芦醇产品的进一步改良创造技术条件,从而实现该药更高的溶解度、更强的稳定性、更高的生物利用度,使其在临床治疗中发挥更为积极的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shaito A, Posadino AM, Younes N, et al. Potential adverse effects of resveratrol: a literature review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(6):2084.DOI:10.3390/ijms21062084.
- [2] Tian B, Liu J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application[J]. *J Sci Food Agric*, 2020, 100(4): 1392-1404. DOI: 10.1002/jsfa.10152.
- [3] Huang DD, Shi G, Jiang Y, et al. A review on the potential of resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109767. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109767.
- [4] 杨萍. 白藜芦醇通过调控信号通路治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(4): 1311-1320. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.04.032.
- [5] Hou CY, Tain YL, Yu HR, et al. The effects of resveratrol in the treatment of metabolic syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):535.DOI:10.3390/ijms20030535.
- [6] Meng T, Xiao D, Muhammed A, et al. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol[J]. *Molecules*, 2021, 26(1):229.DOI:10.3390/molecules26010229.
- [7] 刘菁, 刘杰, 廖鸿雁, 等. 白藜芦醇预处理对星形胶质细胞氧糖剥夺/再复氧损伤后活化及炎症反应的影响[J]. *解剖学报*, 2020, 51(3): 313-319. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2020.03.001.
- [8] Corrêa MG, Absy S, Tenenbaum H, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress during experimental periodontitis in rats exposed to cigarette smoke inhalation[J]. *J Periodontol Res*, 2019, 54(3): 225-232. DOI: 10.1111/jre.12622.
- [9] Górska A, Krupa A, Majda D, et al. Poly(vinyl alcohol) cryogel membranes loaded with resveratrol as potential active wound dressings[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, 22(3): 109. DOI:10.1208/s12249-021-01976-1.
- [10] Fiod Riccio BV, Fonseca-Santos B, Colerato Ferrari P, et al. Characteristics, biological properties and analytical methods of trans-resveratrol: a review[J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2020, 50(4): 339-358. DOI: 10.1080/10408347.2019.1637242.
- [11] 胡晓青, 刘颖, 卿勇. 白藜芦醇诱导 DT40 细胞 DNA 损伤的机制研究[J]. *华西药学杂志*, 2018, 33(1): 31-33. DOI: 10.13375/j.cnki.wcjps.2018.01.009.
- [12] Hu J, Liu X, Chi J, et al. Resveratrol enhances wound healing in type 1 diabetes mellitus by promoting the expression of extracellular vesicle-carried microRNA-129 derived from mesenchymal stem cells[J]. *J Proteome Res*, 2022, 21(2): 313-324. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00248.
- [13] Ding Y, Yang P, Li S, et al. Resveratrol accelerates wound healing by inducing M2 macrophage polarisation in diabetic mice[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 2328-2337. DOI: 10.1080/13880209.2022.2149821.
- [14] Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 757-772. DOI: 10.2147/CIA.S158513.
- [15] 何丽因, 兰钰茹, 贺光明, 等. 白藜芦醇通过调控 HIF-1 α /NOX4/ROS 通路抑制低氧诱导的大鼠肺动脉平滑肌细胞氧化应激与增殖[J]. *生理学报*, 2020, 72(5): 551-558. DOI: 10.13294/j.aps.2020.0067.
- [16] Kim EN, Lim JH, Kim MY, et al. Resveratrol, an Nrf2 activator, ameliorates aging-related progressive renal injury[J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(1): 83-99. DOI: 10.18632/aging.101361.
- [17] Wang N, Han Q, Wang G, et al. Resveratrol protects oxidative stress-induced intestinal epithelial barrier dysfunction by upregulating heme oxygenase-1 expression[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(9): 2522-2534. DOI: 10.1007/s10620-016-4184-4.
- [18] Zhu W, Dong Y, Xu P, et al. A composite hydrogel containing resveratrol-laden nanoparticles and platelet-derived extracellular vesicles promotes wound healing in diabetic mice[J]. *Acta Biomater*, 2022, 154: 212-230. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.10.038.
- [19] Huang F, Lu X, Yang Y, et al. Microenvironment-based diabetic foot ulcer nanomedicine[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(2): e2203308. DOI: 10.1002/adv.202203308.
- [20] Vestergaard M, Ingmer H. Antibacterial and antifungal properties of resveratrol[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019,

- 53(6):716-723.DOI:10.1016/j.jantimicag.2019.02.015.
- [21] 刘柯,石瑾,丁军颖.白藜芦醇调控细菌耐药性研究进展[J].中医学报,2022,37(10):2116-2121.DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2022.10.378.
- [22] 苏军华,时东彦,王磊,等.白藜芦醇体外抗肠球菌作用的超微结构变化[J].山东大学学报(医学版),2014,52(2):16-19.DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2013.234.
- [23] He Z, Huang Z, Zhou W, et al. Anti-biofilm activities from resveratrol against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Front Microbiol, 2016, 7:1065. DOI:10.3389/fmicb.2016.01065.
- [24] 江枫,刘丽,张公亮,等.白藜芦醇对蜂房哈夫尼菌生物膜形成的影响[J].大连工业大学学报,2018,37(6):442-445. DOI:10.19670/j.cnki.dlgydxxb.2018.0603.
- [25] Liu L, Yu J, Shen X, et al. Resveratrol enhances the antimicrobial effect of polymyxin B on *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates with polymyxin B resistance[J]. BMC Microbiol, 2020, 20(1): 306. DOI: 10.1186/s12866-020-01995-1.
- [26] 史旭锋,魏冬,余小平,等.血管内皮生长因子介导的血管新生促进创面愈合的研究进展[J/CD].中华损伤与修复杂志(电子版),2021,16(6):536-538.DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2021.06.015.
- [27] Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(7): 1523. DOI:10.3390/ijms20071523.
- [28] Sayin O, Micili SC, Goker A, et al. The role of resveratrol on full-thickness uterine wound healing in rats[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017, 56(5): 657-663. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.08.015.
- [29] Lin LX, Wang P, Wang YT, et al. Aloe vera and *Vitis vinifera* improve wound healing in an in vivo rat burn wound model [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(2): 1070-1076. DOI: 10.3892/mmr.2015.4681.
- [30] 付志强,白泽明,陶凯,等.白藜芦醇通过抑制 Egr1 的表达抑制增生性瘢痕成纤维细胞的生长和迁移[J].中国美容整形外科杂志,2022,33(7):404-407.DOI:10.3969/j.issn.1673-7040.2022.07.007.
- [31] Yaman I, Derici H, Kara C, et al. Effects of resveratrol on incisional wound healing in rats[J]. Surg Today, 2013, 43(12): 1433-1438. DOI:10.1007/s00595-012-0455-7.
- [32] Kaleci B, Koyuturk M. Efficacy of resveratrol in the wound healing process by reducing oxidative stress and promoting fibroblast cell proliferation and migration[J]. Dermatol Ther, 2020, 33(6): e14357. DOI: 10.1111/dth. 14357.
- [33] Zeng G, Zhong F, Li J, et al. Resveratrol-mediated reduction of collagen by inhibiting proliferation and producing apoptosis in human hypertrophic scar fibroblasts[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2013, 77(12):2389-2396. DOI:10.1271/ bbb.130502.
- [34] Zhai XX, Ding JC, Tang ZM. Resveratrol inhibits proliferation and induces apoptosis of pathological scar fibroblasts through the mechanism involving TGF- β 1/Smads signaling pathway[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(3): 1267-1272. DOI:10.1007/s12013-014-0317-6.
- [35] Jia Y, Shao JH, Zhang KW, et al. Emerging effects of resveratrol on wound healing: a comprehensive review[J]. Molecules, 2022, 27(19):6736. DOI:10.3390/molecules27196736.
- [36] Liu Y, Xiong W, Wang CW, et al. Resveratrol promotes skin wound healing by regulating the miR-212/CASP8 axis[J]. Lab Invest, 2021, 101(10):1363-1370. DOI:10.1038/s41374-021-00621-6.
- [37] Hu X, Zhang H, Chen Z. Effects of four polyphenols on mouse wound healing and the gene expression profile of resveratrol action[J]. Histochem J, 2024, 56(1): 105-116. DOI:10.14670/HH-18-616.
- [38] Shin JW, Lee HS, Na JI, et al. Resveratrol inhibits particulate matter-induced inflammatory responses in human keratinocytes[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3446. DOI: 10.3390/ijms21103446.
- [39] Zhao CC, Zhu L, Wu Z, et al. Resveratrol-loaded peptide-hydrogels inhibit scar formation in wound healing through suppressing inflammation[J]. Regen Biomater, 2020, 7(1):99-107. DOI:10.1093/rb/rbz041.
- [40] Pang K, Li B, Tang Z, et al. Resveratrol inhibits hypertrophic scars formation by activating autophagy via the miR-4654/Rheb axis[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(4): 3440-3452. DOI: 10.3892/mmr.2020.11407.
- [41] 唐志铭,丁继存,荆梦晴,等.白藜芦醇软膏治疗病理性瘢痕的临床疗效研究[J].浙江中医药大学学报,2019,43(1):57-60. DOI:10.16466/j.issn1005-5509.2019.01.012.
- [42] Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, et al. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans[J]. Drug Metab Dispos, 2004, 32(12): 1377-1382. DOI: 10.1124/dmd.104.000885.
- [43] Larrosa M, Azorín-Ortuño M, Yañez-Gascón MJ, et al. Lack of effect of oral administration of resveratrol in LPS-induced systemic inflammation[J]. Eur J Nutr, 2011, 50(8): 673-680. DOI:10.1007/s00394-011-0178-3.
- [44] Kim MJ, Jung SH, Moon I, et al. Syntheses of resveratrol analogues and evaluation of their antioxidant activity[J]. Bull Korean Chem Soc, 2014, 35(5): 1549-1552. DOI: 10.5012/BKCS.2014.35.5.1549.
- [45] 刘亚坤,李刚,颜娟,等.紫檀芪对糖尿病性皮肤溃疡模型大鼠创面愈合的影响及机制[J].中国药房,2023,34(16):1967-1971. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.09.

(收稿日期:2023-08-02)