

引用:刘明昌,李佳坤,刘伟闯,陈欣,刘建军.白藜芦醇治疗脊髓损伤的作用机制及转化研究进展[J].中医药导报,2025,31(12):174-179.

白藜芦醇治疗脊髓损伤的作用机制及转化研究进展^{*}

刘明昌¹,李佳坤¹,刘伟闯¹,陈 欣²,刘建军²

(1.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000;

2.甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730000)

[摘要] 脊髓损伤(SCI)作为严重的中枢神经系统创伤性疾病,其病理进程包括氧化应激、炎症级联反应、细胞程序性死亡等多重分子机制交互作用。白藜芦醇(Res)作为一种天然多酚类化合物,在SCI神经保护领域展现出重要的研究价值与应用潜力。本文系统综述了Res通过改善氧化应激、抑制炎症反应、调控自噬水平与细胞凋亡及减轻神经胶质瘢痕形成等方面作用机制发挥对SCI的神经保护作用,同时,针对Res在实际应用中存在的生物利用度低、靶向递送效率不足等临床转化瓶颈问题,深入探讨了纳米载药系统与生物材料的协同应用策略,旨在为Res治疗SCI的基础研究、新型药物开发及临床转化应用提供参考依据与研究思路。

[关键词] 脊髓损伤;白藜芦醇;氧化应激;炎症反应;程序性死亡;临床转化;综述

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)12-0174-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.12.028

Mechanisms and Translational Research Progress of Resveratrol in Treating Spinal Cord Injury

LIU Mingchang¹, LI Jiakun¹, LIU Weichuang¹, CHEN Xin², LIU Jianjun²

(1.Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000, China;

2.Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000, China)

[Abstract] Spinal cord injury (SCI) is a severe traumatic central nervous system disease involving interactions among multiple molecular mechanisms such as oxidative stress, inflammatory cascades, and programmed cell death. Resveratrol (Res), a natural polyphenol, shows significant research value and application potential in SCI neuroprotection. This review systematically summarizes Res's neuroprotective mechanisms, including ameliorating oxidative stress, inhibiting inflammation, regulating autophagy and apoptosis, and reducing glial scar formation. It also discusses strategies like nano-drug delivery systems and biomaterials to address clinical translation challenges such as low bioavailability and insufficient targeted delivery. The aim is to provide references and ideas for basic research, new drug development, and clinical translation of Res in SCI treatment.

[Keywords] spinal cord injury; resveratrol; oxidative stress; inflammatory response; programmed cell death; clinical translation; review

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种极具破坏性的中枢神经系统创伤疾病,其典型症状为损伤平面及其下方的感觉功能与运动功能出现障碍,病情严重时,患者可能陷入瘫痪状态,甚至危及生命^[1-2]。据流行病学研究显示,目前全球约有2 700万SCI患者,且其患病率和发病率随着致病因素的

增多而不断增高,如交通事故、跌倒和暴力创伤等^[3-4]。由于SCI后神经自主修复能力较弱,且各种病理过程迅速出现,导致受损的脊髓不易进行组织修复和功能重建,已成为世界范围内导致瘫痪的主要原因之一,对全球公共健康和社会经济带来沉重负担。目前SCI的治疗方法主要包括手术减压和药

*基金项目:2024年甘肃省卫生健康行业重大科研项目(GSWSZD2024-19)

通信作者:刘建军,男,主任医师,研究方向为中医药治疗骨伤疾病

物治疗(如甲泼尼龙),虽然这些治疗方法在一定程度上可缓解相关临床症状,但对促进损伤后神经功能恢复取得的临床效果并不理想^[5]。因此,寻找能够改善SCI后神经功能的全新治疗手段并推进相关药物研发已迫在眉睫。

白藜芦醇(resveratrol, Res)作为一种天然酚类化合物,可以从虎杖、藜芦等中药材提取分离得到,因其广泛的药理活性和较高的安全性受到研究者高度关注。现代药理学相关研究指出,Res具有抗衰老、抗氧化、调节免疫等诸多药理功效^[6-8]。近年来,随着对Res不断深入研究,发现其在改善SCI后神经功能方面效果显著。本文基于对过往Res改善SCI相关文献的梳理,系统综述了Res治疗SCI的功效及相关作用机制,为Res的进一步研发应用以及SCI的临床转化治疗提供理论支撑。

1 Res治疗SCI的作用机制

SCI涉及多种病理生理机制的相互协同,单一治疗靶点通常难以满足临床治疗需求,故针对多个靶点治疗或联合治疗已逐渐成为改善SCI后神经功能的主要策略。而Res可多靶点调控氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、神经胶质细胞形成及自噬等多种机制,进而发挥对SCI后的神经保护作用。(见图1)

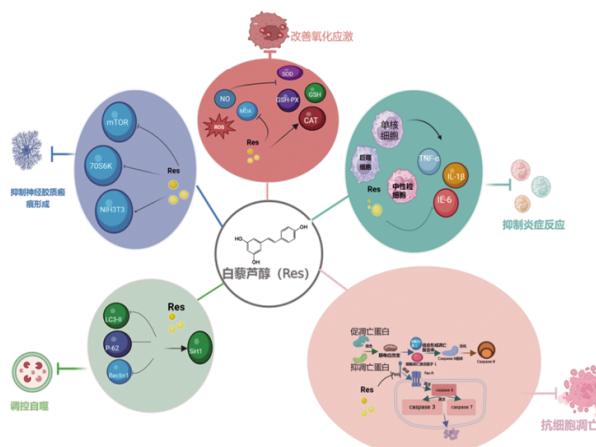


图1 Res治疗脊髓损伤作用机制

1.1 改善氧化应激 氧化应激在SCI的病理生理演变进程中占据关键地位,被视作为引发SCI后神经功能障碍的核心要素^[9]。当SCI发生后,损伤区域因缺血、缺氧状况及炎症因子的共同作用,会促使活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量生成,诱导一氧化氮(NO)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)等

氧化剂的含量上升,同时使超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化酶的水平不断降低,打破机体内原来的氧化还原平衡状态,进而在SCI的发展过程中对脂质、蛋白质及DNA造成损害,加速了脊髓组织的损伤程度^[10]。研究发现,在SCI大鼠模型中,Res展现出调节氧化应激水平的作用,它能够削减脊髓组织里MDA的含量,同时提升SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)等抗氧化酶的表达量,借由这些功效,Res可有效抑制SCI的持续恶化进程^[11-12]。Res改善氧化应激治疗SCI的作用机制总结见表1。

1.2 抑制炎症反应 炎症反应是SCI后不可避免的继发性症状,直接或间接影响SCI的预后。SCI发生后,会促使中性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞等炎症细胞被激活,这些活化的炎症细胞随即释放诸如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎因子,虽然在损伤初期,促炎因子的释放对限制组织损伤范围有一定作用,但持续的炎症反应会破坏神经细胞结构和功能,进而加重SCI^[18]。Res作为一种潜在的抗炎剂,可通过靶向促炎因子或炎症相关信号通路改善SCI后局部炎症微环境,进而发挥神经保护作用。Res抑制炎症反应治疗SCI的作用机制总结见表2。

1.3 抗细胞凋亡 细胞凋亡是一种由基因调控的细胞自主有序性死亡进程,分为线粒体通路(内源性通路)及死亡受体通路(外源性通路)两大类型,在SCI的病理生理演变历程中,细胞凋亡发挥着举足轻重的作用^[27]。线粒体通路是当细胞受到凋亡刺激时启动,通过促使Bcl-2家族促凋亡蛋白和抑制凋亡蛋白结合,使线粒体膜外的通透性发生变化,诱使细胞色素C得以释放。后其与细胞凋亡激活因子1相互结合,进而形成凋亡复合体,使半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(cysteine-aspartate protease-9, Caspase-9)前体被活化,诱导Caspase-3和Caspase-7被激活,引发了Caspase级联反应,从而发生细胞凋亡^[28]。死亡受体通路一般由细胞表面的死亡受体,如Fas受体、TNF受体等介导。一旦特定的死亡配体与相应受体相结合,从而激活Caspase-8,促使下游的效应Caspase-3和Caspase-7等被激活,引导发生细胞凋亡^[28]。研究发现,Res可明显降低促脊髓组织凋亡的相关蛋白,如Fas、FasL、Caspase-3及Caspase-8的表达量,从而达到缓解SCI后神经功能损伤的功效^[29]。Res抗细胞

表1 Res改善氧化应激治疗SCI的作用机制

实验模型	作用机制	实验结论	参考文献
脊髓缺血再灌注SCI 大鼠模型	抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)/p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,p38MAPK)信号通路激活	提升SOD、GSH、CAT等抗氧化酶的水平	[13]
Allen's法构建的脊SCI 大鼠模型	激活核因子E2相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)信号通路	抑制氧化应激的产生	[14]
SCI小鼠脊髓组织和 HT-22细胞	激活沉默调节蛋白1(sirtuin1,Sirt1)/Nrf2/HO-1信号通路	减轻氧化应激引起的神经损伤	[15]
减重装置诱导的SCI 大鼠	增强Nrf2/HO-1信号通路	发挥抗氧化作用	[16]
体外脊髓缺血/再灌注 损伤SCI小鼠模型	抑制Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein1,Keap1)、激活诱导Nrf2/抗氧化反应原件(antioxidant response element,ARE)信号通路	保护神经元免受氧化损伤	[17]

凋亡治疗SCI的作用机制总结见表3。

1.4 调控自噬水平 自噬作为一条在进化过程中高度保守的细胞反应途径,能够促使受损的细胞器以及细胞内蛋白质在应激状态下发生降解,从而维持细胞内部结构与功能的稳定状态^[33]。细胞自噬水平的相对平衡可以保持脊髓组织环境的相对稳定,而在SCI后神经元局部微环境改变可使自噬水平发生失衡,从而导致SCI进一步发生发展^[34]。自噬是中医治疗SCI的关键靶点,Res已被证实可维持SCI后的自噬水平平衡。在脊髓压迫损伤诱导的SCI小鼠模型中,Res干预可提高脊髓组织中自噬关键调控因子肌球蛋白样BCL2结合蛋白(colicin-coil, myosin-like BCL2 interacting protein, Beclin1)和自噬标志物微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)水平,从而通过调节小鼠SCI后自噬水平来减轻神经损伤^[35]。Res调控自噬水平治疗SCI的作用机制总

结见表4。

1.5 抑制神经胶质瘢痕形成 神经胶质瘢痕形成是影响SCI后轴突再生的重要病理因素,SCI后损伤部位及周围的星形胶质细胞会异常肥大、增殖并迁移至受损区域,形成致密的神经胶质瘢痕网络,抑制受损神经组织修复和再生^[39]。诸多研究表明,Res可通过调节星形胶质细胞活性来抑制SCI后神经胶质瘢痕形成,可通过多种机制抑制SCI后神经胶质瘢痕的形成,促进受损神经组织修复和再生。Res抑制神经胶质瘢痕形成治疗SCI的作用机制总结见表5。

2 Res治疗SCI现状

在SCI的治疗研究中,Res作为天然多酚类化合物的一种,主要存在于虎杖等植物中,而虎杖是目前提取Res的首选天然植物^[40]。现代研究发现,虎杖中提取单体中含量最多的为白藜芦醇苷、大黄素,Res作为虎杖的主要次生代谢产物之一,

表2 Res抑制炎症反应治疗SCI的作用机制

实验模型	作用机制	实验结论	参考文献
大鼠胸椎(T10)脊髓挫伤模型	抑制酪氨酸蛋白激酶2(janus kinase 2,JAK2)、转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)信号通路	改善了SCI后局部炎症微环境,发挥神经保护作用	[19]
Allen法构建的SCI大鼠模型	调控Sirt1/NF-κB信号通路,降低TNF-α、IL-1β、IL-6及NF-κB蛋白表达,上调Sirt1及BDNF	促进了SCI大鼠运动功能的恢复	[20-22]
脂多糖处理SCI大鼠PC-12细胞	抑制NF-κB和p38MAPK信号通路及上调miR-132靶点	实现了对PC-12细胞炎症反应的缓解	[23]
SCI兔模型	抑制NOD样受体热蛋白结构域3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3,NLRP3)炎症小体	发挥对损伤部位脊髓组织的神经保护作用	[24]
SCI大鼠模型	抑制c-Jun氨基末端激酶/p38MAPK信号通路	发挥抗炎功效,保护运动功能	[25]
BV-2小胶质细胞	抑制iNOS表达及NLRP3炎症小体通路激活	拮抗炎症反应用于脊髓组织的破坏	[26]
SCI大鼠模型			

表3 Res抗细胞凋亡治疗SCI的作用机制

实验模型	作用机制	实验结论	参考文献
过氧化氢诱导SCI大鼠模型	降低Caspase-3的表达水平	减缓细胞凋亡现象	[30]
SCI大鼠模型	上调Bcl-2蛋白的表达水平,同时下调Bax蛋白以及Caspase-3	发挥神经细胞保护作用	[31]
Allen法构建SCI大鼠模型	上调Bcl-2表达,降低Bax水平	展现出抗细胞凋亡的作用	[32]

表4 Res调控自噬水平治疗SCI的作用机制

实验模型	作用机制	实验结论	参考文献
急性SCI后SD大鼠模型	靶向作用于AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路	减少了自噬通量,缓解了SCI后神经细胞的凋亡情况	[36]
SCI大鼠模型	上调自噬关键蛋白LC3-II/LC3-I及Beclin-1的表达量	推动神经功能改善	[37]
三邻甲苯磷酸酯诱导SCI母鸡模型	降低内质网应激标志物激活转录因子4/C/EBP同源蛋白及自噬相关蛋白Beclin-1、LC3-II和P62,上调Sirt1蛋白的表达	调控Sirt1介导的内质网应激及自噬过程,发挥神经保护作用	[38]

表5 Res抑制神经胶质瘢痕形成治疗SCI的作用机制

实验模型	作用机制	实验结论	参考文献
星形胶质细胞与SCI大鼠模型	抑制mTOR/70S6K信号通路,降低mTOR、70S6K的mRNA及蛋白表达	抑制神经胶质瘢痕形成	[40]
NIH3T3细胞与SCI大鼠模型	激活Sonic Hedgehog信号通路调节Sirt1以增加NIH3T3细胞活性,并降低GLI家族锌指蛋白1、平滑肌类受体蛋白的表达水平	抑制神经胶质瘢痕形成	[41]
Allen法构建SCI大鼠模型	改善线粒体功能障碍	抑制神经胶质瘢痕形成,促进神经元再生	[42]

被证实对脊髓具有确切的保护效应^[44]。通过动物实验证明,Res对SCI有较好的保护作用,且具有剂量依赖性的治疗效果,200 mg/kg被认为是发挥最佳神经保护效应的剂量^[45]。然Res生物利用度较低,且很难有效穿过血脊髓屏障(blood-spinal cord barrier,BSCB),如何利用Res治疗SCI变成了临床难题。随着纳米技术的发展,已经作为脊髓损伤的药物递送载体。张银银等^[46]通过纳米药物递送体系(PM-MSe-Res),在小鼠SCI模型证明了Res能够从PM-MSe中快速释放,PM-MSe可以帮助Res跨越BSCB并靶向至SCI部位发挥保护作用。CHEN W等^[47]成功构建水包油乳化法制备负载Res和葛根素的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)双药纳米系统,Res和葛根素纳米颗粒可降低GSH、SOD和CAT抗氧化水平,有助于改善患者SCI的病理进程。ZHU H Y等^[48]采用乳剂-溶剂蒸发法和膜包封技术,制备了负载Res的中性粒细胞膜(NMR)多功能仿生纳米颗粒,作为药物载体对炎症因子具有强吸附能力,可实现Res 60~72 h持续释放。在SCI体外共培养模型中,NMR有助于调节巨噬细胞极化,减轻炎症反应,减少细胞内活性氧约50%,提高线粒体膜电位,减轻氧化应激,抑制神经细胞早期凋亡,阻止胶质瘢痕过度形成,促进神经网络重塑,显著改善SCI后的运动功能。LIU X B等^[49]设计了一种冰片功能化的巨噬细胞膜,包封负载Res的介孔硒纳米颗粒(MSe-Res-BMMs),作用于SCI后治疗,体内动物实验和体外细胞实验表明,MSe-Res-BMMs能够通过降低ROS水平和增加谷胱甘肽过氧化物酶-4(GPx-4)活性来保护神经元免于铁凋亡,此外还通过降低炎症因子IL-1 β 和凋亡因子Cleaved Caspase-3在损伤部位的表达来减少ROS诱导的炎症和凋亡,故MSe-Res-BMMs有望为SCI治疗提供新的治疗选择。随着纳米技术的发展,不仅构建了靶向递送系统,实现Res在损伤部位的快速释放,又突破了BSCB的限制,靶向富集于SCI病灶区,提升治疗的精准性与长效性。

3 转化医学挑战与方向

尽管目前诸多研究证实Res在治疗SCI方面具有巨大潜力,但由于其水溶性低、半衰期短、稳定性差等缺点及血脊髓屏障的存在,导致Res的生物利用度低,给其临床治疗效果带来了严峻挑战。此外,长期使用高剂量范围Res,容易致使胃肠道、肝脏及肾脏等器官出现损伤。诸多学者为解决上述问题,将Res封装至生物相容性较高的生物材料中,从而增强Res的稳定性、溶解性、穿透性。目前常用的生物材料包括水凝胶、可降解生物支架、纳米颗粒和微球等,而在上述多种用于搭载Res治疗SCI的生物材料载体中,纳米材料的应用最为广泛^[50]。随着纳米材料的发展,许多新型材料已被用于SCI的治疗,如壳聚糖、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、介孔二氧化硅和纳米纤维等,且治疗效果显著。负载白藜芦醇的纳米材料用于治疗SCI,能增加Res稳定性、溶解性及血脊髓屏障的穿透性^[51]。同时,负载Res的纳米材料还能在SCI后发挥神经保护作用,以促进轴突再生和运动功能恢复^[52]。此外,应基于纳米材料给药系统对大剂量Res用药的安全性问题进行深入研究,在提高Res生物利用度以增强其治疗效果的同时还应确保其用药安全。

4 结语

目前随着交通事故、跌倒和暴力创伤等致病因素增多,导致SCI患病率逐年攀升,现有手术、激素冲击及干细胞移植等治疗方法临床效果欠佳且并发症较多,亟须更佳治疗方案。中药因多靶点、多途径等优势已成为治疗SCI热点之一^[53],Res通过改善氧化应激、抑制炎症、抗凋亡、调节自噬及抑制神经胶质瘢痕形成等多重机制发挥对SCI后的神经保护效应,具有副作用小、安全性高、价廉等优点。但就目前该领域的研究现状来看,仍存在以下问题亟待解决。(1)Res作为天然多酚类化合物,其水溶性差、口服效率低、易被肝脏代谢降解、传统给药方式无法靶向SCI损伤部位等,导致临床应用受限。(2)Res虽可通过多途径发挥SCI后神经保护作用,但其对SCI病理进程的整体调控机制尚未完全阐明。(3)现有研究多局限于动物实验和细胞实验,尚未开展临床试验,缺乏人体安全性及有效性评价数据。

总之,Res在SCI治疗中通过复杂的作用机制展现出显著的神经保护潜能,为开发安全高效的SCI防治策略提供了创新性研究方向。

参考文献

- [1] HU X, XU W, REN Y L, et al. Spinal cord injury: Molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 245.
- [2] DING W Z, HU S A, WANG P J, et al. Spinal cord injury: The global incidence, prevalence, and disability from the global burden of disease study 2019[J]. Spine, 2022, 47(21): 1532–1540.
- [3] CRISPO J A G, KURAMOTO L K, CRAGG J J. Global burden of spinal cord injury: Future directions[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(11): 976–978.
- [4] LU Y B, SHANG Z Z, ZHANG W, et al. Global, regional, and national burden of spinal cord injury from 1990 to 2021 and projections for 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease 2021 study[J]. Ageing Res Rev, 2025, 103: 102598.
- [5] KALEEM M I, JAVEED S, PLOG B A, et al. Restorative treatments for cervical spinal cord injury, a narrative review[J]. Clin Spine Surg, 2024, 37(9): 451–458.
- [6] 陈小林,张子龙,高天慧,等.白藜芦醇药理作用及机制研究进展[J].中国野生植物资源,2022,41(12):67–76.
- [7] 马姜嫄,李智新,王志忠,等.白藜芦醇及其衍生物药理作用的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2023,42(12):787–792.
- [8] LIN F X, PAN Q L, GU H Y, et al. The role of resveratrol on spinal cord injury: From bench to bedside[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(1): 104–119.
- [9] XIAO C L, LAI H T, ZHOU J J, et al. Nrf2 signaling pathway: Focus on oxidative stress in spinal cord injury[J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(2): 2230–2249.

- [10] AI G T, XIONG M L, DENG L, et al. Research progress on the inhibition of oxidative stress by teriparatide in spinal cord injury[J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1358414.
- [11] XU B P, YAO M, LI Z J, et al. Neurological recovery and antioxidant effects of resveratrol in rats with spinal cord injury: A meta-analysis[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(3):482–490.
- [12] MIGUEL C A, NOYA-RIOBÉ M V, MAZZONE G L, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective actions of resveratrol after experimental nervous system insults. Special focus on the molecular mechanisms involved[J]. *Neurochem Int*, 2021, 150:105188.
- [13] FU S, LV R H, WANG L Q, et al. Resveratrol, an antioxidant, protects spinal cord injury in rats by suppressing MAPK pathway[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(2):259–266.
- [14] TANG S, BOTCHWAY B O A, ZHANG Y, et al. Resveratrol can improve spinal cord injury by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Ann Anat Anat Anz*, 2024, 251:152180.
- [15] 王凌昊. 基于Sirt1/Nrf2/HO-1轴探究白藜芦醇调控氧化应激在脊髓损伤中的作用及机制[D]. 济宁: 济宁医学院, 2024.
- [16] LV R X, DU L L, ZHANG L X, et al. Polydatin attenuates spinal cord injury in rats by inhibiting oxidative stress and microglia apoptosis via Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 217:119–127.
- [17] ZHAN J H, LI X, LUO D, et al. Polydatin attenuates OGD/R-induced neuronal injury and spinal cord ischemia/reperfusion injury by protecting mitochondrial function via Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6687212.
- [18] TIMOFEEVA A V, AKHMETZYANOVA E R, RIZ-VANOV A A, et al. Interaction of microglia with the microenvironment in spinal cord injury[J]. *Neuroscience*, 2025, 565:594–603.
- [19] HAN J, HUA Z, YANG W J, et al. Resveratrol suppresses neuroinflammation to alleviate mechanical allodynia by inhibiting Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway in a rat model of spinal cord injury[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16:1116679.
- [20] XU L Y, BOTCHWAY B O A, ZHANG S O, et al. Inhibition of NF-κB signaling pathway by resveratrol improves spinal cord injury[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:690.
- [21] YU H, LIN L B, ZHANG Z Q, et al. Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases: Mechanism and clinical study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):209.
- [22] ZHAO H S, MEI X F, YANG D F, et al. Resveratrol inhibits inflammation after spinal cord injury via SIRT-1/NF-κB signaling pathway[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 762:136151.
- [23] ZHANG G Q, LIU Y, XU L C, et al. Resveratrol alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation in PC-12 cells and in rat model[J]. *BMC Biotechnol*, 2019, 19(1):10.
- [24] 蒋伟宇, 胡旭栎, 陈云琳, 等. 白藜芦醇抑制脊髓损伤兔的NLRP3炎症小体活化[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(8):850–856.
- [25] KAN S L, LIU C J, ZHAO X Y, et al. Resveratrol improves the prognosis of rats after spinal cord injury by inhibiting mitogen-activated protein kinases signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):19723.
- [26] LV R X, DU L L, LIU X Y, et al. Polydatin alleviates traumatic spinal cord injury by reducing microglial inflammation via regulation of iNOS and NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70:28–36.
- [27] EREKAT N S. Programmed cell death in diabetic nephropathy: A review of apoptosis, autophagy, and necroptosis[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28:e937766.
- [28] MOSADEGH M, NOORI GOODARZI N, ERFANI Y. A comprehensive insight into apoptosis: Molecular mechanisms, signaling pathways, and modulating therapeutics[J]. *Cancer Invest*, 2025, 43(1):33–58.
- [29] 常乐, 段伟, 宋瑶, 等. 白藜芦醇对脊髓损伤小鼠神经元凋亡及Fas/FasL等凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(22):4224–4228.
- [30] JIANG X, LIU X Y, YU Q, et al. Functional resveratrol-biodegradable manganese doped silica nanoparticles for the spinal cord injury treatment[J]. *Mater Today Bio*, 2022, 13:100177.
- [31] LI Y Q, ZOU Z R, AN J Y, et al. Chitosan-modified hollow manganese dioxide nanoparticles loaded with resveratrol for the treatment of spinal cord injury [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1):2498–2512.
- [32] XIANG Z M, ZHANG S, YAO X D, et al. Resveratrol promotes axonal regeneration after spinal cord injury through activating Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. *Aging*, 2021, 13(20):23603–23619.
- [33] PALMER J E, WILSON N, SON S M, et al. Autophagy, aging, and age-related neurodegeneration[J]. *Neuron*, 2025, 113(1):29–48.
- [34] LI J Z, CUI S Y, LI Y Q, et al. Sirtuin1 in spinal cord injury: Regulatory mechanisms, microenvironment remodeling and therapeutic potential[J]. *CNS Neurosci*

- Ther, 2025, 31(2):e70244.
- [35] HU J Q, HAN H, CAO P, et al. Resveratrol improves neuron protection and functional recovery through enhancement of autophagy after spinal cord injury in mice[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(10):4607–4616.
- [36] MENG H Y, SHAO D C, LI H, et al. Resveratrol improves neurological outcome and neuroinflammation following spinal cord injury through enhancing autophagy involving the AMPK/mTOR pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2):2237–2244.
- [37] WANG P, JIANG L Z, ZHOU N, et al. Resveratrol ameliorates autophagic flux to promote functional recovery in rats after spinal cord injury[J]. Oncotarget, 2018, 9(9): 8427–8440.
- [38] TIAN X S, OU Y Q, SHI S Y, et al. SIRT1-dependent neuroprotection by resveratrol in TOCP-induced spinal cord injury: Modulation of ER stress and autophagic flux[J]. Toxics, 2024, 12(11):810.
- [39] TRAN A P, WARREN P M, SILVER J. New insights into glial scar formation after spinal cord injury[J]. Cell Tissue Res, 2022, 387(3):319–336.
- [40] TANG Z M, ZHAI X X, DING J C. Expression of mTOR/70S6K signaling pathway in pathological scar fibroblasts and the effects of resveratrol intervention[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(5):2546–2550.
- [41] GUO S, LIAO H Y, LIU J, et al. Resveratrol activated sonic hedgehog signaling to enhance viability of NIH3T3 cells in vitro via regulation of Sirt1[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(4):1346–1360.
- [42] CUI J W, LIN S, ZHANG M Y. Resveratrol loaded microglia-derived exosomes attenuate astrogliosis by restoring mitochondrial function to reduce spinal cord injury[J]. Chem Biol Interact, 2025, 408:111407.
- [43] 张颖, 刘义梅.虎杖中白藜芦醇提取工艺研究进展[J].食品安全质量检测学报, 2019, 10(7):1884–1889.
- [44] 单翠婷, 毕俊杰.虎杖治疗呼吸系统疾病的研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(6):127–130.
- [45] 刘长江, 王保金, 张晨.白藜芦醇对大鼠急性脊髓损伤保护作用的量效关系研究[J].西安交通大学学报(医学版), 2014, 35(4):475–480.
- [46] 张银银, 张晓红, 代佳, 等.功能性硒掺杂二氧化硅纳米粒搭载白藜芦醇治疗脊髓损伤[J].锦州医科大学学报, 2024, 45(6):8–13.
- [47] CHEN W, ZHAO Z Q, ZHAO S C, et al. Resveratrol and Puerarin loaded polymeric nanoparticles to enhance the chemotherapeutic efficacy in spinal cord injury[J]. Biomed Microdevices, 2020, 22(4):69.
- [48] ZHU H Y, CAI F, LI Z A, et al. Neutrophil membrane-coated multifunctional biomimetic nanoparticles for spinal cord injuries[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2025, 36(4):415–439.
- [49] LIU X B, DU J Q, SUN J P, et al. Borneol-functionalized macrophage membrane-encapsulated mesoporous selenium nanoparticles loaded with resveratrol for the treatment of spinal cord injury[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, 16(46):63170–63185.
- [50] YANG Q W, LU D, WU J P, et al. Nanoparticles for the treatment of spinal cord injury [J]. Neural Regen Res, 2025, 20(6):1665–1680.
- [51] YIN P, LIANG W S, HAN B, et al. Hydrogel and nanomedicine-based multimodal therapeutic strategies for spinal cord injury[J]. Small Methods, 2024, 8(1):e2301173.
- [52] ZHU S H, DIAO S J, LIU X Y, et al. Biomaterial-based strategies: A new era in spinal cord injury treatment[J]. Neural Regen Res, 2025, 20(12):3476–3500.
- [53] LU Y B, YANG J J, WANG X X, et al. Research progress in use of traditional Chinese medicine for treatment of spinal cord injury[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127:110136.

(收稿日期:2025-04-15 编辑:刘国华)