

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.08.035

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200403.0921.006.html\(2020-04-03\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200403.0921.006.html(2020-04-03))

白藜芦醇治疗糖尿病视网膜病变的研究进展*

周 跃^{1,2}综述,周燕红^{1,2△}审校,

(1. 咸宁爱尔眼科医院,湖北咸宁 437000;2. 湖北科技学院,湖北咸宁 437100)

[摘要] 糖尿病视网膜病变是糖尿病的主要并发症之一,具有高发病率的特点,近年来有升高的趋势。该病的发生机制复杂,受多种机制共同调控,主要包括氧化应激反应、多元醇通路、晚期糖基化终产物、己糖胺通路、蛋白激酶 C 通路。白藜芦醇作为一种多酚类天然抗氧化剂,具有抗氧化、抗炎、降血糖、抗肿瘤等多种生物活性。近年来,众多研究表明,白藜芦醇具有显著干预和缓解糖尿病视网膜病变的作用,能有效抑制视网膜细胞凋亡、新生血管形成、炎症反应及防止氧化应激损伤等。该文主要综述近些年国内外针对白藜芦醇治疗糖尿病视网膜病变的研究进展,以期为开发和应用白藜芦醇为代表的多酚类化合物提供理论基础支持。

[关键词] 白藜芦醇;糖尿病视网膜病变;综述

[中图分类号] R774.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)08-1363-04

Research progress of resveratrol in treatment of diabetic retinopathy*

ZHOU Yue^{1,2}, ZHOU Yanhong^{1,2△}

(1. Xianning Aier Eye Hospital, Xianning, Hubei 437000, China; 2. Hubei University of Science and Technology, Xianning, Hubei 437100, China)

[Abstract] Diabetic retinopathy is one of the main complications of diabetes, has the characteristics of high morbidity and shows the increasing trend in recent years. The pathogenesis of the disease is complex and jointly regulated by multiple mechanisms, mainly including oxidative stress reaction, polyol pathways, advanced glycation end products, hexosamine pathways, and protein kinase C pathways. As a polyphenol natural antioxidant, resveratrol has various biological activities such as anti-oxidation, anti-inflammatory, hypoglycemic and anti-tumor. In recent years, many studies have shown that resveratrol possesses the effect for significantly intervening and alleviating diabetic retinopathy, and can effectively inhibit retinal cell apoptosis, neovascularization, inflammatory response, and preventing oxidative stress damage. This article mainly reviews the research progress of resveratrol in the treatment of diabetic retinopathy at home and abroad in recent years in order to provide the theoretical support for the development and application of polyphenols represented by resveratrol.

[Key words] resveratrol; diabetic retinopathy; review

糖尿病视网膜病变(DR),作为一种微血管病变是糖尿病患者主要并发症之一,其特点是炎症反应增加、缺血、进行性 RPE 细胞变性导致视网膜血屏障功能障碍和失明。近年来,随着糖尿病病程的加剧,糖尿病并发症的发病率随之递增,截止到 2015 年,世界上大约有高达 4 亿例的 2 型糖尿病患者,其中 45% 以上的人患有 DR,该病成为了世界上获得性失明的主要原因之一^[1]。预计到 2030 年,全球 DR 患者增至 1.91 亿人,其中有 5 630 万人将面临视力威胁^[2]。DR 的发病机制错综复杂,其中氧化应激与 DR 发病机制密切相关^[3]。高血糖会引起视网膜的许多代谢异常,产生活性氧,其过量会诱导氧化应激的生物过

程,这是 DR 的主要发病机制。通常这种氧化应激会导致内皮细胞功能障碍、血管生成和细胞的局部凋亡,促进视网膜病变的发生^[4]。目前,DR 的临床治疗主要采用激光光凝和玻璃体切除,会对患者视力造成一定损伤;多种化疗药物也处于临床前或实验阶段,较为成功的只有抗 vegf 药物贝伐单抗,但只能治疗增生性 DR,对非增生性 DR 无效^[5]。因此,寻找并开发合适天然抗氧化剂,减少活性氧(ROS)和游离态的过氧化物的产生,可能对 DR 有保护作用。

白藜芦醇属于非黄酮类的多酚化合物,广泛存在于葡萄、花生、桑葚、虎杖等植物中,白藜芦醇具有强抗炎、抗氧化、抗衰老、抗血栓、抗脂质过氧化,保护心

* 基金项目:2016 年度爱尔眼科医院集团科研基金自由申报立项项目(AF151D02)。 作者简介:周跃(1993—),在读硕士,主要从事眼科临床研究。 △ 通信作者,E-mail:yanhongzhou326@163.com。

脏等药理活性^[6],并且具有不良反应小、来源广泛、价格实惠、生物安全性高等优势^[7]。研究表明,白藜芦醇是一种亲水小分子可通过视网膜,可通过氧化应激、炎症、凋亡、线粒体功能障碍、促生存、促血管生成等多种途径,对眼部疾病及其并发症的治疗发挥重要作用。本文主要阐述了近年来白藜芦醇治疗 DR 的研究进展,以期为该病的治疗提供理论参考,现综述如下。

1 DR 的高血糖诱导损伤机制

大量研究表明,DR 发病机制复杂,受多种相互关联的高血糖诱导的病理事件的影响,这些病理事件不仅破坏视网膜内皮细胞和神经元细胞,还造成视网膜的结构破坏和生理损伤,导致视力下降^[5]。这些病理事件主要包括增加多元醇通路通量,增加晚期糖基化终产物(AGEs)形成,增加己糖胺通路通量,激活蛋白激酶 C(PKC)^[8]。每一种途径都会导致细胞功能、生长的异常,导致早期凋亡、毛细血管阻塞、细胞外基质过度生产和血浆蛋白沉积。这些因素间接地影响了有害的生化途径,如氧化应激、细胞凋亡和炎症,这些都是导致糖尿病及其并发症的原因。

1.1 氧化应激反应

体内产生的自由基和抗氧化物质的正常生理浓度失衡,最终导致前者的过度表达,这种失衡被称为氧化应激。高血糖诱导氧化应激的主要来源是糖代谢途径糖酵解和柠檬酸循环的上调,导致烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FADH₂)的过量产生。大量研究表明,氧化应激反应是促进 DR 进程发展的关键途径之一,产生的大量的活性氧,降低机体的抗氧化能力,而导致视网膜组织内皮细胞、周细胞的损伤^[9]。

1.2 蛋白激酶 C(PKC)的活化

PKC 是丝氨酸/苏氨酸激酶家族,研究表明,高血糖可以刺激细胞内氧化自由基增加、二酰基甘油的合成,激活经典 PKC 途径^[10]。PKC 的异常激活能改变一氧化氮的生物利用度,通过降低前列环素的表达、增加血栓素的表达促进 VEGF 的表达,引起视网膜微血管的渗漏、新生血管形成等作用,促进 DR 的病程发展。核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 活化同 PKC 激活相关,让高血糖诱导的氧化应激与炎症相互影响。

1.3 多元醇代谢异常

多元醇途径的关键酶主要是醛糖还原酶(AR)和山梨醇脱氢酶(SDH)^[11]。高血糖条件时,细胞的糖酵解过程受阻,糖不能经正常途径分解,导致视网膜中的多元醇通路活性增加,引起局部山梨醇积累和渗透损伤。正常情况,葡萄糖首先在醛糖还原酶作用下被还原成山梨醇,再由山梨醇脱氢酶的作用下转化为果糖。但是高血糖导致醛糖还原酶活性增强、山梨醇含量增加,而且山梨醇、果糖难以穿过细胞膜,蓄积在

胞内形成高渗环境,引起毛细血管内周细胞的凋亡和损伤、发生组织渗漏等视网膜内微循环障碍^[12]。

1.4 晚期糖基化产物(AGEs)增加

长时间的高血糖会导致非酶糖基化、氧化过程,葡萄糖衍生物与蛋白质、核酸或者脂质的胺残基缩合反应,从而形成复杂而不可逆的化合物——非酶糖基化终产物(AGEs)^[13]。较正常视网膜组织中,高血糖环境易造成大量 AGEs 在视网膜细胞、基底膜累积,一定条件下会激活 AGEs 受体(RAGE)诱导 ROS 产生、细胞内蛋白功能的改变、基质成分与蛋白受体的异常相互作用,促进毛细血管内皮细胞、视网膜周细胞凋亡^[14]。

1.5 己糖胺通路代谢

己糖胺通路是人体正常的糖代谢途径之一,可以在基因水平调节细胞因子的表达,引起机体 IR 和 β 细胞功能损伤,产生了高血糖的毒性作用,导致糖尿病并发症的产生。高血糖能增强谷氨酰胺-6-磷酸果糖转氨酶活性,从而造成己糖胺通路的异常活化,促进生长因子、炎性介质的释放,促进新生血管生长和炎症损伤。己糖胺是高糖活化 NF- κ B 的途径之一,在糖尿病状态下,高血糖能诱导多种组织中的 NF- κ B 途径激活,引起细胞氧化应激的损伤。研究表明,糖尿病视网膜 NF- κ B 的活化是视网膜病变发展的早期事件^[15]。

2 白藜芦醇治疗 DR 的进展

2.1 抑制视网膜细胞凋亡

许多糖尿病患者都患有 DR,在 DR 患者中均可观察到炎症和凋亡反应,视网膜上皮细胞的凋亡是导致 DR 的另一个关键原因^[16]。研究发现,凋亡基因 Bcl-2、Bax 的表达,在早期糖尿病大鼠视网膜细胞的凋亡中发挥重要的作用,并随着病程加剧而增加^[17]。李青春等^[18]研究表明,白藜芦醇可以抑制链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病模型组大鼠视网膜总厚度变薄,视网膜中 Bcl-2 表达上调、Bax 下调,提高 Bcl-2/Bax 比值,从而发挥抗视网膜神经细胞凋亡的作用。ZENG 等^[19]的研究中,通过建立糖尿病大鼠模型,观察白藜芦醇对视网膜 Muller 细胞凋亡的影响,发现白藜芦醇能降低葡萄糖和果糖胺水平,低高剂量浓度的白藜芦醇能使 miR-29b 表达上调和抑制 SP1mRNA 和蛋白的表达,发挥抗凋亡机制,高剂量时效果更明显,实验结果表明白藜芦醇是 DR 潜在的治疗药物。

2.2 抑制视网膜血管新生

最新研究表明,高血糖如果不加控制会引发 DR 的发生导致异常血管生成,激活包括血管活性肽和炎症因子在内的许多下游靶基因,如血管内皮生长因子(VEGF)和白细胞介素 6(IL-6),抑制血管活性肽和炎症细胞因子释放的化合物可用于预防新生血管形成^[20-21]。白藜芦醇对早期糖尿病小鼠视网膜的血管

病变和 VEGF 诱导是有效的,该研究中糖尿病模型小鼠与对照组相比,视网膜血管渗漏、周细胞丢失、VEGF 蛋白水平上升,使用白藜芦醇后可以有效阻断该变化^[22]。体外和体内研究表明,白藜芦醇的作用机制多种多样,主要针对血管生成因子:它可以通过激活 AMPK 减少 VEGF 的积累^[23]。

SIRT1 是一种 NAD(+)依赖性组蛋白去乙酰化酶,已被证明可作为血管生成的关键调节因子,其功能是转录辅助因子,调控参与血管生成的基因的表达。在血管新生阶段,SIRT1 在血管内皮细胞中高度表达,SIRT1 的下调均可阻断在体内外的血管新生。在人视网膜色素上皮细胞中,白藜芦醇可以通过 SIRT1 因子,抑制 VEGF 的分泌及其诱导的内皮细胞 VEGFR2 磷酸化和活化,使缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/VEGF/VEGFR2 信号通路传导受阻^[24]。

2.3 抑制炎症反应

研究发现白藜芦醇是具有抗炎特性的营养补充剂。炎症细胞因子的过度表达形成的炎症反应可造成糖尿病个体视网膜出现损伤,其肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL 家族与 DR 的关系密切,参与了 DR 的发展进程。DR 可导致 IL-1 β 的增多,IL-1 β 及其他炎症因子参与细胞黏附、钙超载、凋亡途径等,使 DR 加重^[25]。在一项研究中,LOSSO 等^[26]在体外研究了白藜芦醇抑制高血糖引起的 RPE 细胞炎症的能力。该研究报道,白藜芦醇处理细胞后,呈剂量依赖性的方式显著地抑制 VEGF, TGF- β_1 , COX-2, IL-6 和 IL-8 的积累。长期白藜芦醇给药在糖尿病大鼠模型中具有有益的抗炎特性。某研究发现,白藜芦醇在 2 型糖尿病大鼠视网膜中的长期抗炎特性。将雄性 Wistar 大鼠分成四组:正常对照、糖尿病对照、白藜芦醇处理的正常大鼠和白藜芦醇处理的糖尿病大鼠。口服白藜芦醇(每天 5 mg/kg,持续 4 个月)可以显著改善糖尿病大鼠的葡萄糖耐量,并减轻高血糖和体重减轻。此外,白藜芦醇给药显著降低了糖尿病大鼠视网膜中 NF- κ B 活性, mRNA 表达, TNF- α 和凋亡细胞的水平升高,不会显著影响血浆胰岛素水平。然而,白藜芦醇是直接发挥作用还是通过降低血糖水平,需要进一步研究^[27]。

2.4 防止氧化应激损伤

氧化应激在 DR、糖尿病黄斑水肿(DME)的发展及其关键阶段起着重要作用,可引起血管和视网膜屏障(RBB)紊乱^[28]。在氧化应激相关研究中,丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)与氧化应激密切相关,常作为氧化损伤的标志物。白藜芦醇能有效改善糖尿病大鼠视网膜中氧化应激水平和高血糖,抑制血液和视网膜中 eNOS 活性,其作用机制与 NF- κ B 的转录活性下调有关;此外,通过上调氧化标志物 SOD、GSH-PX 活性,可以清除高糖环境下视网膜中产生的过量 ROS,减少其损害,从而保护视网膜细胞^[29]。白

藜芦醇通过调节 SOD/MDA 活性,激活 Bcl-2 表达、降低 cleaved caspase 3 的蛋白水平,来保护 RPE 细胞免受氧化损伤^[30]。此外,有研究结果显示白藜芦醇可以抵消糖尿病大鼠晶状体中的氧化应激,但不影响多元醇途径^[31]。

3 小 结

DR 是全球范围内可导致失明的一个主要问题和原因。近年来随着糖尿病患者的增多,DR 的发病率也不断上升,DR 成为需要重点预防和治疗的眼病。尽管激光光凝和玻璃体切除手术是该病治疗的标准方法,但不可避免的会对患者视力带来损害,依旧是一个持续的临床挑战。研究表明,高血糖导致 DR 的发生和发展,高血糖损害视网膜的机制复杂,主要包括:激活多元醇途径,刺激蛋白激酶 C,提高非酶糖基化和 ROS 的产生。进一步了解 DR 的具体病理变化将有助于开发新的治疗干预措施。

近年来,人们对具有抗氧化、抗炎或者免疫调节植物提取物,给予更多的关注。其中白藜芦醇对治疗眼病显示出显著的预防和治疗作用,作用机制与减轻活性氧的产生,抑制 TNF- α 和血管内皮生长因子通路,抑制细胞凋亡,并抑制炎症标记物的生产(如 IL-8, IL-6, IL-1 α 、内皮细胞白细胞黏附 molecule-1)相关^[28]。虽然,大量研究已经证明白藜芦醇作为有益的植物性化学物质,可以通过多种途径有效降低 DR 风险,但是需要对其安全性及其作用机制和有效性进行深入研究,尤其加强毒理学方面的研究,并确定最佳剂量、给药途径和确切的作用机制,以此开发和应用白藜芦醇为代表的多酚类化合物,对治疗 DR 及其他眼部疾病具有重要意义。

参考文献

- [1] CALDERON G D, JUAREZ O H, HERNANDEZ G E, et al. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment [J]. *Eye*, 2017, 31(8):1122-1130.
- [2] ZHENG Y, HE M, CONGDON N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2012, 60(5):428-431.
- [3] SUZUKI Y, YAO T, OKUMURA K, et al. Elevation of the vitreous body concentrations of oxidative stress-responsive apoptosis-inducing protein (ORAIP) in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(7):1519-1525.
- [4] CHENG L, XIAO M, FENGSHENG L, et al. Oxidative stress-related mechanisms and antioxidant therapy in diabetic retinopathy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017(1):1-15.

- [5] BEHL T, KOTWANI A. Chinese herbal drugs for the treatment of diabetic retinopathy[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69(3):223-235.
- [6] DONG W, ZHOU Y, YANG Z. Research progress of mechanism of action of resveratrol[J]. *Pharmacol Pharm*, 2016, 7(4):170-175.
- [7] GOH K P, LEE H Y, LAU D P, et al. Effects of resveratrol in patients with type 2 diabetes mellitus on skeletal muscle SIRT1 expression and energy expenditure[J]. *Int J Sport Nutr Exer Metab*, 2014, 24(1):2-13.
- [8] POPESCU M, BOGDAN C, PINTEA A, et al. Antiangiogenic cytokines as potential new therapeutic targets for resveratrol in diabetic retinopathy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:1985-1996.
- [9] ESHAQ R S, WRIGHT W S, HARRIS N R. Oxygen delivery, consumption, and conversion to reactive oxygen species in experimental models of diabetic retinopathy[J]. *Redox Biol*, 2014(2):661-666.
- [10] WANG Q J. PKD at the crossroads of DAG and PKC signaling [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27(6):317-323.
- [11] SZAFLIK J P, MAJSTEREK I, KOWALSKI M, et al. Association between sorbitol dehydrogenase gene polymorphisms and type 2 diabetic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2008, 86(4):647-652.
- [12] 陈小红, 王云鹏, 陈梅珠. VEGF 在糖尿病性视网膜病变发病机制中的作用及抗 VEGF 治疗新进展[J]. *眼科新进展*, 2015, 35(7):692-696.
- [13] SHARMA Y, SAXENA S, MISHRA A, et al. Advanced glycation end products and diabetic retinopathy[J]. *J Ocul Biol Dis Infor*, 2012, 5(34):63-69.
- [14] MCVICAR C M, WARD M, COLHOUN L M, et al. Role of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in retinal vasodegenerative pathology during diabetes in mice [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5):1129-1137.
- [15] KOWLURU R A, KOPPOLU P, CHAKRABARTI S, et al. Diabetes-induced activation of nuclear transcriptional factor in the retina, and its inhibition by antioxidants[J]. *Free Radic Res*, 2003, 37(11):1169-1180.
- [16] TONG P, PENG Q H, GU L M, et al. LncRNA-MEG3 alleviates high glucose induced inflammation and apoptosis of retina epithelial cells via regulating miR-34a/SIRT1 axis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 107(4):102-109.
- [17] 韩佩晏, 吕红彬. 糖尿病视网膜病变与凋亡相关因子的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(5):859-863.
- [18] 李青春, 邢怡桥, 李岱. 白藜芦醇对糖尿病大鼠视网膜 Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(8):1223-1226.
- [19] ZENG K, WANG Y, YANG N, et al. Resveratrol Inhibits Diabetic-Induced Müller Cells Apoptosis through MicroRNA-29b/Specificity Protein 1 Pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6):4000-4014.
- [20] RUGINÄ D, GHIMAN R, FOCSAN M, et al. Resveratrol-delivery vehicle with anti-VEGF activity carried to human retinal pigmented epithelial cells exposed to high-glucose induced conditions [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 181(7):66-75.
- [21] D'AMICO A G, MAUGERI, G, RASÁ D M, et al. Modulation of IL-1 β and VEGF expression in rat diabetic retinopathy after PACAP administration[J]. *Peptides*, 2017, 97(1):64-69.
- [22] KIM Y H, KIM Y S, ROH G S, et al. Resveratrol blocks diabetes-induced early vascular lesions and vascular endothelial growth factor induction in mouse retinas [J]. *Acta Ophthalmol*, 2012, 90(1):e31-37.
- [23] NAGAI N, KUBOTA S, TSUBOTA K, et al. Resveratrol prevents the development of choroidal neovascularization by modulating AMP-activated protein kinase in macrophages and other cell types [J]. *Nutr Biochem*, 2014, 25(11):1218-1225.
- [24] ZHANG H, HE S, SPEE C, et al. SIRT1 mediated inhibition of VEGF/VEGFR2 signaling by Resveratrol and its relevance to choroidal neovascularization [J]. *Cytokine*, 2015, 76(2):549-552.
- [25] ZHU X, XIE M, WANG K, et al. The effect of puerarin against IL-1 β -mediated leukostasis and apoptosis in retinal capillary endothelial cells (TR-iBRB2) [J]. *Mol Vis*, 2014, 20:1815-1823.
- [26] LOSSO J N, TRUAX R E, RICHARD G. Transresveratrol inhibits hyperglycemia-induced inflammation and connexin downregulation in retinal pigment epithelial cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(14):8246-8252.

- Adv Exp Med Biol, 2016, 882(1):125-154.
- [28] ELLIS M J, SUMAN V J, HOOG J, et al. Ki67 proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance) [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(10):1061-1069.
- [29] JANG M H, KIM H J, CHUNG Y R, et al. A comparison of ki-67 counting methods in luminal breast cancer: the average method vs. the hot spot method [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172031.
- [30] SAHA M, CHAKRABORTY C, ARUN I, et al. An advanced deep learning approach for Ki-67 stained hotspot detection and proliferation rate scoring for prognostic evaluation of breast cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):3213.
- [31] THAKUR S S, LI H, CHAN A M Y, et al. The use of automated Ki67 analysis to predict Oncotype DX risk-of-recurrence categories in early-stage breast cancer [J]. PLoS One, 2018, 13(1):e0188983.
- [32] DENKERT C, BUDCZIES J, VON MINCKWITZ G, et al. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer [J]. Breast, 2015, 24(Suppl 2):S67-72.
- [33] PENAULT-LLORCA F, RADOSEVIC-ROBIN N. Ki67 assessment in breast cancer: an update [J]. Pathology, 2017, 49(2):166-171.
- [34] POLLEY M Y, LEUNG S C, MCSHANE L M, et al. An international Ki67 reproducibility study [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(24):1897-1906.
- [35] KOOPMAN T, BUIKEMA H J, HOLLEMA H, et al. Digital image analysis of Ki67 proliferation index in breast cancer using virtual dual staining on whole tissue sections: clinical validation and inter-platform agreement [J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 169(1):33-42.
- [36] STÅLHAMMAR G, ROBERTSON S, WEDLUND L, et al. Digital image analysis of Ki67 in hot spots is superior to both manual Ki67 and mitotic counts in breast cancer [J]. Histopathology, 2017, 72(Suppl 6):974.
- [37] SINN H P, SCHNEEWEISS A, KELLER M, et al. Comparison of immunohistochemistry with PCR for assessment of ER, PR, and Ki-67 and prediction of pathological complete response in breast cancer [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):124.
- [38] AYAD E, SOLIMAN A, ANIS S E, et al. Ki67 assessment in breast cancer in an Egyptian population: a comparative study between manual assessment on optical microscopy and digital quantitative assessment [J]. Diagn Pathol, 2018, 13(1):63.
- [39] ABUBAKAR M, ORR N, DALEY F, et al. Prognostic value of automated Ki67 scoring in breast cancer: a centralised evaluation of 8 088 patients from 10 study groups [J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1):104.

(收稿日期:2019-10-18 修回日期:2019-12-27)

(上接第 1366 页)

- [27] GHADIRI SOUFI F, ARBABI-AVAL E, REZAEI KANAVI M, et al. Anti-inflammatory properties of resveratrol in the retinas of type 2 diabetic rats [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42(1):63-68.
- [28] BUNGAU S, ABDEL-DAIM M M, TIT D M, et al. Health benefits of polyphenols and carotenoids in age-related eye diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019:9783429.
- [29] SOUFI F G, MOHAMMAD-NEJAD D, AHMADIEH H. Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress-nuclear factor κ B-apoptosis pathway [J]. Pharmacol Rep, 2012, 64(6):1505-1514.
- [30] YANG Y, WU Z Z, CHENG Y L, et al. Resveratrol protects against oxidative damage of retinal pigment epithelium cells by modulating SOD/MDA activity and activating Bcl-2 expression [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(1):378-388.
- [31] SEDLAK L, WOJNAR W, ZYCH M, et al. Effect of resveratrol, a dietary-derived polyphenol, on the oxidative stress and polyol pathway in the lens of rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. Nutrients, 2018, 10(10):1423.

(收稿日期:2019-06-12 修回日期:2019-11-08)