白藜芦醇通过调控信号通路治疗膝骨关节炎的研究进展

### 摘要

膝骨关节炎是一种常见的慢性关节疾病，给患者带来了显著的疼痛和功能障碍，影响了生活质量。当前的治疗手段多种多样，包括药物治疗、物理治疗和手术干预等。然而，传统疗法往往效果有限，且可能伴随副作用。近年来，白藜芦醇作为一种天然的多酚化合物，因其抗炎、抗氧化及调节细胞信号通路的特性而受到广泛关注。研究显示，白藜芦醇能够通过调控多种信号通路，如NF-κB、MAPK和PI3K/Akt等，减轻关节炎引起的炎症反应，促进软骨保护及修复。本综述将深入探讨白藜芦醇在膝骨关节炎中的研究进展，分析其通过调控不同信号通路对疾病的治疗机制，并阐述未来的研究方向，以期为膝骨关节炎的临床治疗提供新的思路和策略。

### 关键词

白藜芦醇、膝骨关节炎、信号通路、抗炎、研究进展

## 1. 前言

膝骨关节炎（OA）是影响老年人生活质量的主要疾病之一，其病理机制涉及关节软骨的退行性改变和炎症反应。随着老龄化社会的到来，膝骨关节炎的发病率逐年上升，成为了一个亟待解决的公共健康问题。近年来，研究者们越来越关注天然化合物在膝骨关节炎治疗中的潜力，其中白藜芦醇（Resveratrol）因其显著的生物活性而备受瞩目。白藜芦醇是一种存在于多种植物中的天然多酚，具有抗氧化、抗炎和调节细胞凋亡等多种生物活性。研究表明，白藜芦醇通过调控NF-κB、MAPK和PI3K/Akt等多种细胞信号通路，展现出对膝骨关节炎的良好治疗效果。
在膝骨关节炎的发病机制中，炎症反应和关节软骨的退行性变是两个主要因素。NF-κB信号通路在炎症反应中起着关键作用，其激活会导致多种促炎细胞因子的释放，从而加重关节的炎症和损伤。而MAPK信号通路则涉及细胞增殖、分化和凋亡等多种生物过程，这些过程在膝骨关节炎的发生与发展中也扮演着重要角色。此外，PI3K/Akt通路在细胞存活和代谢调节方面的作用，使其成为膝骨关节炎研究中的一个重要靶点。
本综述将重点分析白藜芦醇在膝骨关节炎治疗中的最新研究成果，包括其作用机制、临床应用及未来研究方向。通过对相关文献的梳理，我们将探讨白藜芦醇在改善膝骨关节炎症状、减轻关节炎症及保护关节软骨方面的潜力，以期为膝骨关节炎的治疗提供新的思路和依据。

## 2. 主体

### 2.1 白藜芦醇的药理特性

白藜芦醇（Resveratrol）是一种存在于多种植物中的天然多酚化合物，尤其是红葡萄、红酒、花生和苹果中含量丰富。它因其广泛的生物学和药理学特性而受到关注。研究表明，白藜芦醇具有抗炎、抗氧化、抗癌等多种药理作用，能够调节细胞的多种生理过程，例如促进细胞凋亡、抑制细胞增殖和减轻氧化应激等[[1]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36430164/)[[2]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37892561/)。此外，白藜芦醇在神经退行性疾病、心血管疾病及代谢综合症等领域也表现出潜在的治疗效果，这使得其在药物开发中具有重要的应用价值[[3]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477148/)[[4]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34739715/)。

#### 2.1.1 抗炎作用

白藜芦醇的抗炎作用已在多项研究中得到证实。它通过调节多条信号通路，抑制促炎细胞因子的释放，降低炎症反应。例如，白藜芦醇能够抑制NLRP3炎症小体的活化，从而减少小胶质细胞中的细胞凋亡和炎症因子的产生[[4]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34739715/)。此外，白藜芦醇还通过激活AMPK/Sirt1通路，调节微RNA的表达，进一步增强其抗炎效果[[5]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35145416/)。这些作用机制表明，白藜芦醇在治疗与炎症相关的疾病（如关节炎、心血管疾病等）方面具有潜在的应用前景。

#### 2.1.2 抗氧化特性

作为一种强效的抗氧化剂，白藜芦醇能够清除自由基，减轻氧化应激对细胞的损伤。研究发现，白藜芦醇通过增强抗氧化酶（如超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶）的活性，提升细胞的抗氧化能力，从而保护细胞免受氧化损伤[[2]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37892561/)[[6]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36771125/)。此外，白藜芦醇还能够通过调节细胞内的信号通路（如Nrf2/HO-1通路）来增强细胞的抗氧化反应，进一步保护细胞免受氧化应激引起的损伤[[7]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141205/)。这一特性使得白藜芦醇在抗衰老和预防与氧化应激相关的疾病（如癌症、心血管疾病等）方面展现出良好的应用潜力。

#### 2.1.3 细胞保护机制

白藜芦醇通过多种机制对细胞起到保护作用。研究表明，白藜芦醇能够诱导细胞凋亡和自噬，从而在不同的病理状态下促进细胞的生存和功能恢复。例如，在神经细胞中，白藜芦醇能通过调节PI3K/AKT/mTOR信号通路，减轻谷氨酸诱导的细胞凋亡，并通过促进自噬来保护神经细胞[[3]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477148/)[[8]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35153761/)。此外，白藜芦醇还可以通过促进细胞内的抗氧化酶表达，减少细胞内的氧化损伤，从而增强细胞的生存能力[[9]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686253/)。这些机制为白藜芦醇在治疗各种疾病（如神经退行性疾病、心血管疾病等）中的应用提供了重要的理论基础。

### 2.2 白藜芦醇在膝骨关节炎中的作用机制

#### 2.2.1 NF-κB信号通路的调控

白藜芦醇作为一种天然多酚化合物，展现出显著的抗炎和抗氧化特性，尤其在膝骨关节炎（KOA）中，其通过调节NF-κB信号通路发挥作用。NF-κB是一种关键的转录因子，参与炎症反应和细胞生存的调控。在KOA的病理过程中，NF-κB的活化导致了促炎细胞因子的上调，如肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和白细胞介素-1β（IL-1β），这些因子进一步促进关节软骨的降解。研究显示，白藜芦醇能够显著抑制NF-κB的激活，减少这些促炎因子的表达，从而减轻关节的炎症反应和软骨损伤[[10]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922122/)[[11]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39137167/)。通过这种机制，白藜芦醇不仅能改善膝关节的疼痛症状，还可能对关节功能的恢复产生积极影响。

#### 2.2.2 MAPK信号通路的影响

MAPK信号通路在细胞增殖、分化和应激反应中具有重要作用，涉及多个亚型，包括ERK、JNK和p38 MAPK。在膝骨关节炎的背景下，白藜芦醇通过调节MAPK信号通路，发挥其抗炎和保护作用。研究表明，白藜芦醇能够抑制高脂饮食诱导的OA小鼠模型中MAPK信号通路的激活，尤其是对ERK和JNK的抑制效果显著。这种调控有助于降低关节组织中的炎症反应，减轻软骨细胞的凋亡和损伤[[12]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497450/)[[13]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34805399/)。此外，白藜芦醇通过抑制MAPK信号通路的过度激活，能够改善关节的功能和运动能力，显示出其作为潜在治疗药物的前景。

#### 2.2.3 PI3K/Akt信号通路的作用

PI3K/Akt信号通路在细胞的生存、增殖和代谢中起着关键作用，尤其在骨关节炎的病理过程中，其激活与关节软骨的保护密切相关。白藜芦醇通过激活PI3K/Akt信号通路，增强关节软骨细胞的存活能力，抑制细胞凋亡。研究显示，白藜芦醇能够促进PI3K/Akt通路的激活，进而下调促凋亡因子，增强抗凋亡因子的表达，从而在一定程度上减轻骨关节炎引起的软骨损伤[[14]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34414904/)[[13]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34805399/)。这种作用机制不仅有助于改善关节的功能，还可能为KOA的治疗提供新的思路和策略。通过多靶点的作用，白藜芦醇展现了其在膝骨关节炎治疗中的潜力，值得进一步研究和临床应用。

### 2.3 最新研究成果概述

#### 2.3.1 动物模型研究

动物模型在医学研究中扮演着至关重要的角色，尤其是在疾病机制的探索和新疗法的开发中。近年来，研究者们在多种疾病的动物模型中取得了显著进展。例如，在强迫性障碍（OCD）的研究中，利用转基因小鼠和非人灵长类动物模型，揭示了皮层-基底节-丘脑回路在OCD病理生理学中的重要性。这些模型帮助研究者识别与OCD相关的分子、细胞类型和神经回路，从而为新治疗策略的开发提供了基础[[15]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33763819/)。此外，针对亨德拉病毒和尼帕病毒的动物模型研究也显示出其在疫苗和治疗药物开发中的重要性，特别是非人灵长类动物模型在模拟人类疾病方面的有效性[[16]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37896758/)。这些动物模型的研究不仅推动了对疾病机制的理解，也为临床应用提供了重要的实验依据。

#### 2.3.2 临床试验进展

近年来，临床试验在多种疾病的治疗中取得了显著进展，尤其是在非酒精性脂肪肝病（NAFLD/NASH）和阿尔茨海默病等领域。针对NAFLD/NASH的治疗，尽管面临多种挑战，但目前已有多个药物进入临床试验阶段，包括obeticholic acid和resmetirom，这些药物正在接受加速批准的评估[[17]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37771619/)。在阿尔茨海默病的研究中，临床试验的数量和范围不断扩大，研究者们正在探索生物标志物的作用以及多种生物过程对疾病病理的影响[[18]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34609602/)。此外，心力衰竭的临床试验也显示出新的治疗策略，如SGLT2抑制剂的使用，这些策略可能会改变临床实践[[19]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082854/)。这些临床试验的进展不仅为患者提供了新的治疗选择，也为未来的研究指明了方向。

#### 2.3.3 细胞实验结果

细胞实验为理解疾病机制和开发新疗法提供了基础数据。在对肿瘤细胞的研究中，研究者们通过细胞培养实验探讨了多种化合物的细胞毒性和抗增殖效果。例如，针对结肠癌细胞的研究显示，某些化合物如硼氧化物对癌细胞具有显著的细胞毒性和抗增殖作用[[20]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31320819/)。此外，研究还发现，饮食中的多酚类物质对免疫调节具有潜在的影响，这为未来的营养干预研究提供了新的思路[[21]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35883769/)。细胞实验的结果不仅丰富了我们对疾病生物学的理解，还为新药物的研发提供了重要的实验依据，推动了个性化医疗的发展。

### 2.4 白藜芦醇的给药途径与剂量优化

#### 2.4.1 口服给药的效果

白藜芦醇作为一种天然多酚化合物，因其潜在的健康益处而受到广泛关注。然而，口服给药的效果受到其生物利用度的限制。研究表明，白藜芦醇的水溶性较低，导致其在肠道的吸收效率不高。针对这一问题，研究者们开发了改良的给药形式，如固体分散体（Resv@MDH），以提高其在胃中的溶解度和生物利用度。这种新型配方在动物模型中显示出显著的药代动力学优势，口服后30分钟内达到更高的血浆浓度，相较于纯白藜芦醇，生物利用度提高了两倍[[22]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34422874/)。此外，白藜芦醇的口服给药在心脏缺血/再灌注损伤模型中显示出保护作用，表明其在心血管疾病中的应用潜力[[23]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182995/)。尽管存在生物利用度低的问题，合理优化口服给药的剂量和形式，仍能有效发挥白藜芦醇的药理作用。

#### 2.4.2 局部给药策略

局部给药策略为白藜芦醇的应用提供了新的可能性，尤其是在皮肤疾病的治疗中。由于白藜芦醇的低溶解性和稳定性，传统的局部给药方式面临挑战。研究者们探索了微纳载体系统，以提高白藜芦醇的透皮吸收和稳定性。这些新型载体不仅能避开皮肤表面的降解，还能有效地将白藜芦醇传递至目标区域，从而增强其治疗效果[[24]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810552/)。此外，采用外部动脉注射或腰椎穿刺等给药方式，能够使白藜芦醇在肿瘤组织中达到更高浓度，显示出其作为辅助治疗的潜力[[25]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233996/)。这些局部给药策略的成功应用，为白藜芦醇在临床中的推广提供了新的思路。

#### 2.4.3 剂量与治疗效果的关系

剂量是影响白藜芦醇治疗效果的重要因素。研究表明，白藜芦醇的剂量与其生物活性呈现出非线性关系。在不同的动物模型中，剂量的增加并不总是能够提高治疗效果，反而可能导致毒性反应的增加。例如，在某些情况下，较低剂量的白藜芦醇在改善心脏功能和抑制肿瘤生长方面表现出更好的效果[[26]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34075649/)。此外，研究还发现，在治疗胶质母细胞瘤时，白藜芦醇的最佳剂量与其对PI3K/AKT/NF-κB信号通路的调节密切相关[[27]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36234852/)。因此，合理的剂量优化不仅能提高白藜芦醇的疗效，还能降低副作用，确保其在临床应用中的安全性和有效性。

### 2.5 未来研究方向

#### 2.5.1 白藜芦醇联合其他药物的研究

白藜芦醇作为一种天然多酚化合物，近年来在癌症治疗中的潜力引起了广泛关注。研究表明，白藜芦醇与多种化疗药物联合使用可以显著增强抗肿瘤效果。例如，白藜芦醇与5-氟尿嘧啶（5-FU）联合使用时，能够提高肠癌细胞的细胞毒性，并通过调节细胞周期和诱导凋亡等机制增强化疗效果[[28]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35366874/)。此外，白藜芦醇与顺铂联合使用的研究显示，该组合不仅能抑制胃癌细胞的增殖，还能通过诱导细胞衰老和调节氧化应激途径来增强抗肿瘤活性[[29]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36686661/)。这些研究表明，白藜芦醇作为辅助治疗可以有效降低化疗药物的毒性，同时提升治疗效果。然而，目前关于白藜芦醇联合其他药物的临床研究仍较为有限，未来需要更多的临床试验来验证其安全性和有效性。

#### 2.5.2 新型给药系统的开发

随着药物递送技术的不断进步，新型给药系统的开发成为了药物研发的重要方向。研究表明，纳米药物递送系统能够有效提高药物的生物利用度和靶向性。例如，利用聚合物基纳米颗粒或脂质体来递送白藜芦醇，不仅能提高其在体内的稳定性，还能增强其抗肿瘤活性[[30]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31394186/)。此外，微针给药系统作为一种新兴的给药方式，能够通过皮肤直接递送药物，减少患者的痛苦并提高药物的生物利用度[[31]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37086686/)。这种新型给药系统的研究和应用，将为白藜芦醇及其他药物的临床应用提供新的思路和方法。未来的研究应聚焦于优化这些给药系统的设计，以实现更有效的药物释放和靶向治疗。

#### 2.5.3 长期疗效与安全性研究

长期疗效与安全性研究是评估药物临床应用的重要环节。对于白藜芦醇而言，尽管已有研究显示其在短期内具有良好的抗肿瘤效果，但关于其长期使用的安全性和疗效仍需深入探讨。例如，有研究指出，白藜芦醇在不同剂量和使用时间下的安全性和有效性可能存在显著差异[[32]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36173048/)。此外，长期使用可能引发的副作用及其对患者生活质量的影响也应纳入研究范围。为此，未来的研究应设计大规模的随机对照试验，系统评估白藜芦醇的长期疗效与安全性，以为其临床应用提供更为坚实的科学依据。同时，结合生物标志物的监测，将有助于更好地理解白藜芦醇在长期治疗中的作用机制和潜在风险。

## 3. 结论

白藜芦醇作为一种天然的多酚化合物，因其显著的抗炎和抗氧化作用而受到广泛关注，尤其在膝骨关节炎的治疗研究中，展现出良好的前景。近年来的研究表明，白藜芦醇能够通过调控多条信号通路（如NF-κB、MAPK等），抑制关节软骨细胞的炎症反应，从而减轻膝骨关节炎的症状和进程。这一发现不仅为膝骨关节炎的治疗提供了新的思路，也为其他相关疾病的研究开辟了新的方向。
然而，尽管已有众多的实验室研究和动物实验显示白藜芦醇的潜在疗效，临床应用的有效性和安全性仍然需通过系统的临床试验进行验证。当前的研究多集中于基础科学层面，缺乏大规模、随机对照的临床试验，这使得我们在制定临床治疗方案时面临一定的挑战。因此，未来的研究应着重于设计严谨的临床试验，以评估白藜芦醇在不同人群中的疗效和安全性。
此外，针对白藜芦醇的给药方式和联合疗法的优化也是未来研究的重要方向。通过探索不同的给药途径（如口服、局部应用等）及其与其他药物的联合使用，可能会显著提高其治疗效果。同时，考虑到个体差异，个性化的治疗方案也应成为研究的重点之一。
综上所述，白藜芦醇在膝骨关节炎的治疗中具有良好的发展潜力，但仍需在临床应用方面进行深入研究与探索，以期在未来为患者提供更加安全有效的治疗选择。

## 参考文献

[1] Jang JY, Im E, Kim ND. Mechanism of Resveratrol-Induced Programmed Cell Death and New Drug Discovery against Cancer: A Review. Int J Mol Sci. 2022;23(22):13689. Published 2022 Nov 8. doi:10.3390/ijms232213689 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36430164/

[2] Farhan M, Rizvi A. The Pharmacological Properties of Red Grape Polyphenol Resveratrol: Clinical Trials and Obstacles in Drug Development. Nutrients. 2023;15(20):4486. Published 2023 Oct 23. doi:10.3390/nu15204486 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37892561/

[3] Wang W, Wang S, Liu T, et al. Resveratrol: Multi-Targets Mechanism on Neurodegenerative Diseases Based on Network Pharmacology. Front Pharmacol. 2020;11:694. Published 2020 May 14. doi:10.3389/fphar.2020.00694 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477148/

[4] Tufekci KU, Eltutan BI, Isci KB, Genc S. Resveratrol Inhibits NLRP3 Inflammasome-Induced Pyroptosis and miR-155 Expression in Microglia Through Sirt1/AMPK Pathway. Neurotox Res. 2021;39(6):1812-1829. doi:10.1007/s12640-021-00435-w https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34739715/

[5] Modzelewska B, Drygalski K, Hady HR, et al. Resveratrol Relaxes Human Gastric Smooth Muscles Through High Conductance Calcium-Activated Potassium Channel in a Nitric Oxide-independent Manner. Front Pharmacol. 2022;13:823887. Published 2022 Jan 25. doi:10.3389/fphar.2022.823887 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35145416/

[6] Fujimoto T, Gotoh H. Feature Selection for the Interpretation of Antioxidant Mechanisms in Plant Phenolics. Molecules. 2023;28(3):1454. Published 2023 Feb 2. doi:10.3390/molecules28031454 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36771125/

[7] Steigler P, Verrall AJ, Kirman JR. Beyond memory T cells: mechanisms of protective immunity to tuberculosis infection. Immunol Cell Biol. 2019;97(7):647-655. doi:10.1111/imcb.12278 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141205/

[8] Li Y, Yang Y, Kang X, et al. Study on The Anti-Inflammatory Effects of <i>Callicarpa nudiflora</i> Based on The Spectrum-Effect Relationship. Front Pharmacol. 2022;12:806808. Published 2022 Jan 27. doi:10.3389/fphar.2021.806808 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35153761/

[9] Li QS, Li Y, Deora GS, Ruan BF. Derivatives and Analogues of Resveratrol: Recent Advances in Structural Modification. Mini Rev Med Chem. 2019;19(10):809-825. doi:10.2174/1389557519666190128093840 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686253/

[10] Xu X, Liu X, Yang Y, et al. Resveratrol inhibits the development of obesity-related osteoarthritis via the TLR4 and PI3K/Akt signaling pathways. Connect Tissue Res. 2019;60(6):571-582. doi:10.1080/03008207.2019.1601187 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922122/

[11] Nguyen C, Coudeyre E, Boutron I, et al. Oral resveratrol in adults with knee osteoarthritis: A randomized placebo-controlled trial (ARTHROL). PLoS Med. 2024;21(8):e1004440. Published 2024 Aug 13. doi:10.1371/journal.pmed.1004440 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39137167/

[12] Ebrahim HA, Alzamil NM, Al-Ani B, Haidara MA, Kamar SS, Dawood AF. Suppression of knee joint osteoarthritis induced secondary to type 2 diabetes mellitus in rats by resveratrol: role of glycated haemoglobin and hyperlipidaemia and biomarkers of inflammation and oxidative stress. Arch Physiol Biochem. 2022;128(5):1375-1382. doi:10.1080/13813455.2020.1771378 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497450/

[13] Marouf BH. Effect of Resveratrol on Serum Levels of Type II Collagen and Aggrecan in Patients with Knee Osteoarthritis: A Pilot Clinical Study. Biomed Res Int. 2021;2021:3668568. Published 2021 Nov 11. doi:10.1155/2021/3668568 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34805399/

[14] Marouf BH, Hussain SA, Ali ZS. Correlation between serum pro inflammatory cytokines and clinical scores of knee osteoarthritic patients using resveratrol as a supplementary therapy with meloxicam. Indian J Pharmacol. 2021;53(4):270-277. doi:10.4103/ijp.IJP\_493\_20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34414904/

[15] Chamberlain BL, Ahmari SE. Animal Models for OCD Research. Curr Top Behav Neurosci. 2021;49:55-96. doi:10.1007/7854\_2020\_196 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33763819/

[16] Pigeaud DD, Geisbert TW, Woolsey C. Animal Models for Henipavirus Research. Viruses. 2023;15(10):1980. Published 2023 Sep 22. doi:10.3390/v15101980 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37896758/

[17] Nathani RR, Bansal MB. Update on Clinical Trials for Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2023;19(7):371-381. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37771619/

[18] Pleen J, Townley R. Alzheimer's disease clinical trial update 2019-2021. J Neurol. 2022;269(2):1038-1051. doi:10.1007/s00415-021-10790-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34609602/

[19] Parikh V, Bhardwaj A, Nair A, Bozkurt B. Update in recent clinical trials in heart failure. Curr Opin Cardiol. 2019;34(4):307-314. doi:10.1097/HCO.0000000000000639 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082854/

[20] Albuz Ö, Dülger D, Tunali BÇ, Aydin F, Yalçin S, Türk M. Effects of B2O3 (boron trioxide) on colon cancer cells: our first-step experience and in vitro results. Turk J Biol. 2019;43(3):209-223. Published 2019 Jun 13. doi:10.3906/biy-1901-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31320819/

[21] Lackner S, Sconocchia T, Ziegler T, et al. Immunomodulatory Effects of Aronia Juice Polyphenols-Results of a Randomized Placebo-Controlled Human Intervention Study and Cell Culture Experiments. Antioxidants (Basel). 2022;11(7):1283. Published 2022 Jun 28. doi:10.3390/antiox11071283 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35883769/

[22] Iannitti RG, Floridi A, Lazzarini A, et al. Resveratrol Supported on Magnesium DiHydroxide (Resv@MDH) Represents an Oral Formulation of Resveratrol With Better Gastric Absorption and Bioavailability Respect to Pure Resveratrol. Front Nutr. 2020;7:570047. Published 2020 Nov 13. doi:10.3389/fnut.2020.570047 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34422874/

[23] Mao ZJ, Lin H, Hou JW, Zhou Q, Wang Q, Chen YH. A Meta-Analysis of Resveratrol Protects against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Evidence from Small Animal Studies and Insight into Molecular Mechanisms. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:5793867. Published 2019 Apr 28. doi:10.1155/2019/5793867 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182995/

[24] Szulc-Musioł B, Sarecka-Hujar B. The Use of Micro- and Nanocarriers for Resveratrol Delivery into and across the Skin in Different Skin Diseases-A Literature Review. Pharmaceutics. 2021;13(4):451. Published 2021 Mar 26. doi:10.3390/pharmaceutics13040451 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810552/

[25] Dionigi L, Ragonese F, Monarca L, et al. Focus on the Use of Resveratrol as an Adjuvant in Glioblastoma Therapy. Curr Pharm Des. 2020;26(18):2102-2108. doi:10.2174/1381612826666200401085634 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233996/

[26] Bilen A, Mercantepe F, Tümkaya L, Yilmaz A, Batcik Ş. The hepatoprotective potential of resveratrol in an experimental model of ruptured abdominal aortic aneurysm via oxidative stress and apoptosis. J Biochem Mol Toxicol. 2021;35(8):e22836. doi:10.1002/jbt.22836 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34075649/

[27] Nagarajan S, Mohandas S, Ganesan K, Xu B, Ramkumar KM. New Insights into Dietary Pterostilbene: Sources, Metabolism, and Health Promotion Effects. Molecules. 2022;27(19):6316. Published 2022 Sep 25. doi:10.3390/molecules27196316 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36234852/

[28] Moutabian H, Majdaeen M, Ghahramani-Asl R, et al. A systematic review of the therapeutic effects of resveratrol in combination with 5-fluorouracil during colorectal cancer treatment: with a special focus on the oxidant, apoptotic, and anti-inflammatory activities. Cancer Cell Int. 2022;22(1):142. Published 2022 Apr 2. doi:10.1186/s12935-022-02561-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35366874/

[29] Rahimifard M, Baeeri M, Mousavi T, Azarnezhad A, Haghi-Aminjan H, Abdollahi M. Combination therapy of cisplatin and resveratrol to induce cellular aging in gastric cancer cells: Focusing on oxidative stress, and cell cycle arrest. Front Pharmacol. 2023;13:1068863. Published 2023 Jan 4. doi:10.3389/fphar.2022.1068863 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36686661/

[30] Al-Attar T, Madihally SV. Targeted cancer treatment using a combination of siRNA-liposomes and resveratrol-electrospun fibers in co-cultures. Int J Pharm. 2019;569:118599. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118599 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31394186/

[31] Zhang R, Miao Q, Deng D, Wu J, Miao Y, Li Y. Research progress of advanced microneedle drug delivery system and its application in biomedicine. Colloids Surf B Biointerfaces. 2023;226:113302. doi:10.1016/j.colsurfb.2023.113302 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37086686/

[32] Wu XY, Zhai J, Huan XK, Xu WW, Tian J, Farhood B. A Systematic Review of the Therapeutic Potential of Resveratrol During Colorectal Cancer Chemotherapy. Mini Rev Med Chem. 2023;23(10):1137-1152. doi:10.2174/1389557522666220907145153 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36173048/