



薛悦,李照兴,王洪彦,等. 白藜芦醇及其衍生物对断奶仔猪生长性能、肝脏损伤及内质网应激的影响[J]. 南京农业大学学报,2026,49(3): 625-633.

Xue Y, Li Z X, Wang H Y, et al. Effects of resveratrol and its derivative on growth performance and hepatic damage and endoplasmic reticulum stress of weaned piglets[J]. Journal of Nanjing Agricultural University, 2026, 49(3): 625-633.

白藜芦醇及其衍生物对断奶仔猪生长性能、肝脏损伤及内质网应激的影响

薛悦¹, 李照兴¹, 王洪彦¹, 陈亚楠², 张莉莉¹, 王恬¹, 张昊^{1*}

(1. 南京农业大学动物科技学院, 江苏 南京 210014; 2. 南京林业大学化学工程学院, 江苏 南京 210037)

摘要: [目的] 本试验旨在探索日粮添加白藜芦醇及其衍生物紫檀芪对断奶仔猪生长性能、肝脏损伤及内质网应激的影响。 [方法] 选用 300 头 21 日龄杜×长×大三元断奶仔猪, 随机分为 5 个处理组, 每组 6 个重复, 每重复 10 头仔猪。对照组饲喂基础日粮, 白藜芦醇组饲喂含有 250 mg·kg⁻¹ 白藜芦醇的试验日粮, 紫檀芪组分别饲喂含有 100、250 和 500 mg·kg⁻¹ 紫檀芪的试验日粮。试验期为 21 d, 统计仔猪生长性能, 并于试验结束时每重复随机选取 1 头仔猪屠宰, 采集血液和肝脏样本用于生化指标检测。 [结果] 添加 250 和 500 mg·kg⁻¹ 紫檀芪能够显著提高仔猪断奶后 3 周内饲料效率 ($P<0.05$), 且 250 mg·kg⁻¹ 紫檀芪组平均日增重与对照组相比有升高趋势 ($P=0.067$)。添加 250 mg·kg⁻¹ 白藜芦醇降低了断奶仔猪肝脏细胞凋亡水平 ($P=0.098$), 而分别添加 250 和 500 mg·kg⁻¹ 紫檀芪均显著减少断奶仔猪肝脏细胞凋亡比例 ($P<0.05$)。与对照组相比, 白藜芦醇组肝脏活化转录因子 6 和葡萄糖调节蛋白 78 表达水平显著下调 ($P<0.05$), 250 和 500 mg·kg⁻¹ 紫檀芪组肝脏蛋白激酶 R 样内质网激酶、活化转录因子 6、葡萄糖调节蛋白 78 及 CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白等内质网应激相关基因转录水平均显著降低 ($P<0.05$), 而去乙酰化酶 1 活性明显升高 ($P<0.05$)。添加 250 mg·kg⁻¹ 紫檀芪显著提高断奶仔猪肝脏钙连接蛋白表达水平 ($P<0.05$)。 [结论] 紫檀芪在提高断奶仔猪生长性能、减轻肝脏损伤及调节肝脏内质网应激方面较白藜芦醇效果更优, 其添加量以 250 mg·kg⁻¹ 为宜。

关键词: 断奶仔猪; 肝脏损伤; 内质网应激; 白藜芦醇; 紫檀芪

中图分类号: S816.7

文献标志码: A

文章编号: 1000-2030(2026)03-0625-09

Effects of resveratrol and its derivative on growth performance and hepatic damage and endoplasmic reticulum stress of weaned piglets

XUE Yue¹, LI Zhaoxing¹, WANG Hongyan¹, CHEN Yanan², ZHANG Lili¹, WANG Tian¹, ZHANG Hao^{1*}

(1. College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210014, China;

2. College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China)

Abstract: [Objectives] The aim of this study was to investigate the effects of dietary supplementation with resveratrol and its derivative pterostilbene on growth performance, hepatic damage, and endoplasmic reticulum stress (ERS) in weaned piglets. [Methods] A total of 300 21-day-old weaned piglets Duroc × Landrace × Large White were randomly assigned to five treatment groups, with six replicates per group and ten piglets per replicate. The control group was fed a basal diet, while the resveratrol group was fed a diet supplemented with 250 mg·kg⁻¹ resveratrol. The pterostilbene groups were fed diets supplemented with 100, 250, and 500 mg·kg⁻¹ pterostilbene. The experiment lasted for 21 days, during which growth performance was recorded. At the end of the trial, one piglet from each replicate was randomly selected for slaughter and sampling. [Results] Supplementation with 250 and 500 mg·kg⁻¹ pterostilbene significantly improved feed efficiency in piglets during the 3-week post-weaning period ($P<0.05$), and the 250 mg·kg⁻¹ pterostilbene group showed a tendency to increase average daily gain compared with the control group ($P=0.067$). Supplementation with 250 mg·kg⁻¹ resveratrol partially reduced liver cell apoptosis in weaned piglets ($P=0.098$), whereas 250 and 500 mg·kg⁻¹ pterostilbene significantly decreased the levels of apoptotic liver cells ($P<0.05$). Compared with the control group, the resveratrol group exhibited significantly lower expression levels of activating transcription factor 6 (ATF6) and glucose-regulated protein 78 (GRP78) in the liver ($P<0.05$). The 250 and 500 mg·kg⁻¹ pterostilbene groups showed significantly reduced transcription levels of ERS-related genes, including protein kinase R-like ER kinase,

收稿日期: 2024-10-14

基金项目: 国家自然科学基金项目 (32272917); 江苏省农业科技自主创新资金项目 (CX(22)2019); 中央财政林业改革发展 (林业科技推广示范项目 (鲁[2023]TG-07 号)

* 通信作者: 张昊, 博士, 副教授, 研究方向为动物营养生理与饲料添加剂开发。E-mail: zhanghao89135@163.com。

ATF6, GRP78, and C/EBP homologous protein compared with the control group ($P < 0.05$), while sirtuin 1 activity was significantly increased ($P < 0.05$). Additionally, supplementation with $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ pterostilbene significantly increased calnexin expression levels in the liver ($P < 0.05$). [Conclusions] Pterostilbene was more effective than resveratrol in improving growth performance, alleviating hepatic damage, and regulating ER stress in weaned piglets, with an optimal level of $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$.

Keywords: weaned piglet; hepatic damage; endoplasmic reticulum stress; resveratrol; pterostilbene

在集约化养猪生产中,断奶过渡期是仔猪生命早期的关键阶段,既伴随环境、行为及心理等多因素变化,也涉及由易消化且富含免疫物质的母乳为主要食物向采食固体饲料的营养模式转变的过程,引发食欲下降、消化不良及抗病能力下降等应激^[1]。断奶应激会导致仔猪生长阻滞,并扰乱正常的肝脏功能,削弱仔猪营养代谢效率与免疫防御功能^[2-4]。

内质网是蛋白质与脂质等物质加工、 Ca^{2+} 储存及信号分子传导的主要场所,也参与肝脏解毒过程^[5]。断奶过渡期是仔猪肝脏内质网功能紊乱的高发阶段^[6]。肝脏代谢旺盛且细胞内富含内质网,对早期断奶引发的营养应激十分敏感,易造成内质网腔内错误折叠与未折叠蛋白的大量聚集,触发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),即内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[6]。适宜程度的 ERS 有助于修复内质网稳态,减少错误蛋白对细胞功能的损害,但应激持续存在或过于剧烈时,则会引起细胞凋亡与组织损伤^[7]。去乙酰化酶 1(sirtuin 1, SIRT1)是 ERS 的负调控蛋白,可通过抑制 UPR 途径相关蛋白表达,减轻 ERS 程度^[8-9]。SIRT1 也可上调内质网分子伴侣,促进蛋白质的正确折叠与装配,避免未折叠蛋白和错误折叠蛋白在内质网腔内积聚^[10]。因此,激活 SIRT1 可能有助于减轻仔猪肝脏 ERS。

白藜芦醇是一种天然且安全的 SIRT1 激活剂,也是目前研究最广泛的芪类化合物之一,具有改善细胞代谢、提高抗氧化功能与缓解组织损伤等多种功效^[11]。紫檀芪是白藜芦醇的甲基化衍生物,在自然界中主要存在于蓝莓、黑莓等浆果类植物及多种中草药中^[12]。与白藜芦醇相比,结构上的改变使紫檀芪具有更强的 SIRT1 激活能力。分子对接试验发现,紫檀芪可与 SIRT1 活性口袋 Cys⁴⁸² 和 Arg⁴⁶⁶ 位点相结合,更好地嵌入 SIRT1 的活性中心,故在细胞试验中低剂量($3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)紫檀芪即可发挥与高剂量($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)白藜芦醇相当的 SIRT1 激活效果^[13]。3、5 位点甲基化也提高了紫檀芪的亲脂性、稳定性及口服吸收率^[14-15]。临床前药代动力学研究表明,紫檀芪口服生物利用度约为白藜芦醇的 4 倍^[16]。上述特性有助于提高紫檀芪在动物生产中的应用效率。在仔猪急性氧化应激模型上的研究表明,紫檀芪可通过激活 SIRT1 减轻敌草快攻毒引起的肝脏损伤,其效果较相同剂量白藜芦醇更优^[17]。然而,当前紫檀芪在断奶仔猪上的应用研究较少,其调节断奶仔猪肝脏 ERS 的适宜剂量与效果尚未见报道。因此,本试验旨在探讨日粮添加白藜芦醇及不同水平紫檀芪对断奶仔猪生长性能、肝脏损伤及 ERS 的影响。

1 材料与方法

1.1 试验材料

白藜芦醇(CAS 号:501-36-0,纯度 $\geq 99.5\%$)和紫檀芪(CAS 号:537-42-8,纯度 $\geq 99.5\%$)购自美国 Boc Sciences 公司。

1.2 试验设计

选择体重相近的 21 日龄杜×长×大三元断奶仔猪 300 头,随机分为 5 个组,每组 6 个重复,每重复 10 头仔猪。对照组饲喂基础日粮,白藜芦醇组饲喂含有 $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 白藜芦醇的试验日粮,3 个紫檀芪组分别饲喂含有 100、250 和 $500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 紫檀芪的试验日粮。白藜芦醇添加量根据课题组前期试验与前人研究结果^[18-20]确定。

1.3 试验日粮与饲养管理

基础日粮为玉米-豆粕型(表 1),其配制参照 NRC(2012)《猪营养标准》。试验前对猪舍进行全面的清洗、消毒。试验期为 3 周,期间按少量勤添原则,每日喂料 5 次(05:00、07:00、11:00、15:00、19:00)。由自动饮水器提供自由饮水,自然光照,免疫程序按常规进行。

1.4 样品采集和保存

仔猪 42 日龄时,每重复随机选取 1 头仔猪用于样本采集。于前腔静脉采集 5 mL 血液并收集于肝素钠抗凝管,轻轻颠倒以促进血液抗凝,4 ℃、2 000 g 离心后收集上层血浆,保存于 -20 ℃ 用于后续指标的测定。采集血液后将仔猪电击致晕,放血致死。剖开腹腔,迅速分离肝脏,并于左侧小叶采集部分肝脏组织,

置于液氮保存;另外,收集部分肝脏组织置于 4%多聚甲醛溶液中固定,用于免疫荧光染色。

表 1 日粮组成与营养水平(风干基础)

Table 1 Composition and calculated nutrient levels of basal diet(air-dry basis)				g·kg ⁻¹
成分 Ingredients	含量 Contents	营养水平 Nutrient levels ²⁾		含量 Contents
玉米 Maize	627.8	消化能 Digestible energy ³⁾		14.53
豆粕 Soybean meal	150	粗蛋白 Crude protein		203.6
发酵豆粕 Fermented soybean meal	70	赖氨酸 Lysine		15.1
膨化大豆 Extruded soybean	70	蛋氨酸 Methionine		4.6
大豆分离蛋白 Soybean protein isolate	13	蛋氨酸+胱氨酸 Methionine+cystine		8.6
大豆油 Soybean oil	20	苏氨酸 Threonine		9.4
磷酸氢钙 Dicalcium phosphate	18	色氨酸 Tryptophan		4
石粉 Limestone	8	组氨酸 Histidine		7.7
食盐 Sodium chloride	3.5	异亮氨酸 Isoleucine		7.9
L-赖氨酸盐酸盐 L-lysine-HCl(78%)	5.2	缬氨酸 Valine		12
DL-蛋氨酸 DL-methionine	1.3	钙 Calcium		8.2
L-苏氨酸 L-threonine	1.5	有效磷 Available phosphorus		6.5
L-异亮氨酸 L-isoleucine	1			
L-色氨酸 L-tryptophan	0.1			
L-组氨酸 L-histidine	0.1			
丙酸钙 Calcium propionate(50%)	0.5			
预混料 Premix ¹⁾	10			
总计 Total	1 000			

注: 1) 预混料可为每千克全价料提供:维生素 A,8 000 IU;维生素 D₃,3 000 IU;维生素 E,20 IU;维生素 K₃,3 mg;维生素 B₁,2 mg;维生素 B₂,5 mg;维生素 B₆,7 mg;维生素 B₁₂,0.02 mg;烟酸,30 mg;泛酸,15 mg;叶酸,0.3 mg;生物素,0.08 mg;氯化胆碱,500 mg;铁,110 mg;铜,7 mg;锰,5 mg;锌,110 mg;碘,0.3 mg;硒,0.3 mg。2) 营养水平为计算值。3) 消化能单位为 MJ·kg⁻¹。
Note: 1) The premix provides following per kg diet:vitamin A,8 000 IU;vitamin D₃,3 000 IU;vitamin E,20 IU;vitamin K₃,3 mg;vitamin B₁,2 mg;vitamin B₂,5 mg;vitamin B₆,7 mg;vitamin B₁₂,0.02 mg;niacin,30 mg;pantothenic acid,15 mg;folic acid,0.3 mg;biotin,0.08 mg;choline chloride,500 mg;Fe,110 mg;Cu,7 mg;Mn,5 mg;Zn,110 mg;I,0.3 mg;Se,0.3 mg。2) Nutrient levels were the calculated values。3) The unit of digestible energy is MJ·kg⁻¹。

1.5 测定指标及方法

1.5.1 生长性能 分别于仔猪 21 和 42 日龄时,以重复为单位进行称重,称重前空腹 12 h,空腹期间保证自由饮水。统计各重复各阶段的饲料消耗量,计算平均日增重(average daily gain, ADG)、平均日采食量(average daily feed intake, ADFI)与饲料效率(feed efficiency, FE)。

1.5.2 血浆转氨酶活性 血浆丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)活性采用苏州科铭生物技术有限公司试剂盒测定。

1.5.3 肝脏细胞凋亡 肝脏组织经 4%多聚甲醛溶液固定 24 h 后,进行常规石蜡包埋与切片。石蜡切片首先进行脱蜡水合,再经蛋白酶 K 工作液室温孵育 30 min 后,于 37 ℃下在脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记(terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling, TUNEL)工作液中避光孵育 1 h,于室温在 4',6-二氨基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 染液(碧云天生物技术研究所有)中避光孵育 5 min。借助荧光显微镜进行观察、拍照及计数,每张切片随机选取 10 个视野测定凋亡细胞比例。检测所用试剂盒购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司。

1.5.4 肝脏半胱天冬酶 3(Caspase 3, CASP3) 活性 肝脏 CASP3 活性采用碧云天生物技术研究所有试剂盒进行测定。CASP3 可催化底物 N-乙酰基-天冬氨酰-谷氨酰-缬氨酰-天冬氨酰-P-硝基苯胺产生黄色的 P-硝基苯胺,在 405 nm 波长处测定反应液吸光值 A₄₀₅,计算 CASP3 活性。

1.5.5 肝脏去乙酰化酶 1(SIRT1) 活性 肝脏 SIRT1 活性采用上海杰美基因医药科技有限公司试剂盒进行测定。荧光探针氨基甲基香豆素标记人工合成的乙酰化 p53 多肽底物在 SIRT1 催化作用下可发生去乙酰化,并产生具有荧光特性的 7-氨-4-甲基香豆素,其激发和发射波长分别为 350 和 460 nm,通过荧光分光光度计测定反应体系的荧光强度,计算 SIRT1 活性。

1.5.6 肝脏基因表达水平 取大约 100 mg 冻存肝脏组织样品,加入 1 mL Trizol 试剂和适当数量与大小的氧化锆珠,使用匀浆机匀浆,并依次加入氯仿、异丙醇及 75%乙醇溶液进行总 RNA 提取。总 RNA 干燥后使用焦碳酸二乙酯处理水溶解,RNA 完整性经 10 g·L⁻¹琼脂糖凝胶电泳检测合格后,使用 NanoDrop ND-

2000 UV 分光光度计(NanoDrop)测定浓度与纯度。所有样品浓度统一调整至 500 ng·μL⁻¹,使用南京诺唯赞生物科技股份有限公司试剂盒进行反转录。选用β-肌动蛋白(beta actin, *ACTB*)和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, *GAPDH*)基因作为双内参基因。根据 GenBank 已登录的需肌醇酶 1(inositol requiring enzyme 1, *IRE1*)、蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, *PERK*)、活化转录因子 6(activating transcription factor 6, *ATF6*)、葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78, *GRP78*)、葡萄糖调节蛋白 94(glucose-regulated protein 94, *GRP94*)、活化转录因子 4(activating transcription factor 4, *ATF4*)、CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白(C/EBP-homologous protein, *CHOP*)、钙连接蛋白(calnexin, *CANX*)、钙网蛋白(calreticulin, *CALR*)、B 淋巴细胞瘤 2(B-cell CLL/lymphoma 2, *BCL2*)及 B 淋巴细胞瘤 2 相关 X 蛋白(B cell lymphoma 2 associated X protein, *BAX*) mRNA 序列采用 BLAST 在线工具设计引物,并交由南京擎科生物技术有限公司进行合成。具体引物见表 2。使用南京诺唯赞生物科技股份有限公司试剂盒与美国 Thermo Fisher 公司 ABI Quantstudio 5 荧光定量 PCR 仪进行 PCR。反应条件:95 ℃ 预变性 10 s,95 ℃ 变性 5 s、60 ℃ 退火 25 s,共 40 个循环。反应结束后运行机器自带程序绘制熔解曲线,分析结果采用 2^{-ΔΔC_t}法进行计算与展示^[21]。

表 2 Real-time PCR 引物序列
Table 2 Sequences for real-time PCR primers

基因 Gene	编码蛋白 Coding protein	基因库代码 Gene Bank ID	引物对序列 Primer pairs sequences(5'→3')	长度/bp Length
<i>IRE1</i>	需肌醇酶 1 Inositol requiring enzyme 1	XM_005668695.3	GCAACTCTGGCTCTGACTGT; TTTGGCTGGAAGTGTGGGTT	123
<i>PERK</i>	蛋白激酶 R 样内质网激酶 Protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase	XM_003124925.4	AGACAGAGGTCTCGCTCCAT; CTTGGCAAAGGGCTATGGGA	80
<i>ATF6</i>	活化转录因子 6 Activating transcription factor 6	XM_021089510.1	GGCTGTCCAATACACAGAAACC; AATGTGTCTCCCTTCTGCG	126
<i>GRP78</i>	葡萄糖调节蛋白 78 Glucose-regulated protein 78	XM_021068830.1	GGTAAGTGGGTTGGTGAA; CACGGCCATTCTTGAAACACC	112
<i>GRP94</i>	葡萄糖调节蛋白 94 Glucose-regulated protein 94	NM_214103.1	CAACACTGCGGTCAGGGTAT; ACCTTGCATCGGGGTCAAT	103
<i>CHOP</i>	CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白 C/EBP-homologous protein	NM_001144845.1	GCTGGAAGCAACGCATGAA; ACCATCCGGTCAATCAGAGC	149
<i>ATF4</i>	活化转录因子 4 Activating transcription factor 4	NM_001123078.1	GTGGCCAAGCACTTCAAACC; ATCCAGTCTGTCCCGGAGAA	137
<i>CANX</i>	钙连接蛋白 Calnexin	NM_001243210.1	GTCGAGGCCTCTTGGTTCTG; TCCCTTCCATGATCTCAAGCC	143
<i>CALR</i>	钙网蛋白 Calreticulin	NM_001174133.1	TCGTTCTCACTCCGGCAAA; ACCGTGAAGTCACTACCCAG	145
<i>BCL2</i>	B 淋巴细胞瘤 2 B-cell CLL/lymphoma 2	XM_021099593.1	GAGTTCGGTGGGTCATCTG; TACAGCTCCACAAAGGCATCC	152
<i>BAX</i>	B 淋巴细胞瘤 2 相关 X 蛋白 B cell lymphoma 2 associated X protein	XM_003127290.5	GGCCCTTTTGCTTCAGGCTTT; GACACTCGCTCAACTCTTGG	119
<i>ACTB</i>	β 肌动蛋白 Beta actin	XM_003124280.5	TGGAACGCTGAAGGTGACAG; CTTTTGGGAAGGCAGGGACT	176
<i>GAPDH</i>	甘油醛-3-磷酸脱氢酶 Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	NM_001206359.1	CCAAGGAGTAAGAGCCCTG; AAGTCAGGAGATGCTCGGTG	125

1.6 数据处理与统计分析

试验数据采用 SPSS 22.0 软件进行单因素方差分析,差异显著性检验采用 Tukey 法进行两两比较。 $P<0.05$ 表示差异显著, $0.05\leq P<0.10$ 表示有差异趋势性。数据结果以平均值和标准误($\bar{x}\pm SE$)表示。

2 结果与分析

2.1 白藜芦醇及其衍生物紫檀芪对仔猪断奶后 3 周内生长性能的影响

由表 3 可知:与对照组相比,日粮添加 250 mg·kg⁻¹ 紫檀芪具有提高仔猪断奶后 3 周内 ADG 的趋势($P=0.067$)。添加白藜芦醇或不同水平紫檀芪均未明显影响该阶段断奶仔猪 ADFI($P>0.10$)。另外,添加 250 和 500 mg·kg⁻¹ 紫檀芪能够显著提高该阶段断奶仔猪 FE($P<0.05$),较对照组分别提高 10.5%和 12.0%。

表3 白藜芦醇与紫檀芪对21~42日龄断奶仔猪生长性能的影响

Table 3 Effect of resveratrol (RES) and pterostilbene (PTE) on growth performance of weaned piglets aged 21 to 42 days

指标 Item	对照组 Control group	白藜芦醇组 RES group	紫檀芪组(添加水平)/(mg·kg ⁻¹) PTE group		
			100	250	500
平均日增重/(g·d ⁻¹) Average daily gain (ADG)	274.21±8.20	306.98±10.30	302.22±15.62	321.03±10.02 [#]	305.32±13.89
平均日采食量/(g·d ⁻¹) Average daily feed intake (ADFI)	401.98±13.85	429.84±16.98	426.03±13.40	425.95±13.40	399.13±13.47
饲料效率/(g·g ⁻¹) Feed efficiency (FE)	0.68±0.01	0.72±0.01	0.71±0.02	0.75±0.02 [*]	0.76±0.02 [*]

注: *表示与对照组相比差异显著($P<0.05$), #表示与对照组相比差异有趋势性变化($0.05<P<0.10$)。下同。

Note: * indicates a significant difference compared to the control group ($P<0.05$); # indicates a trend of difference compared to the control group ($0.05<P<0.10$). The same below.

2.2 白藜芦醇及其衍生物紫檀芪对断奶仔猪血浆转氨酶活性的影响

由表4可知:与对照组相比,添加250 mg·kg⁻¹白藜芦醇能够降低断奶仔猪血浆ALT活性($P=0.057$),而不同水平紫檀芪均显著降低了断奶仔猪血浆ALT活性($P<0.05$)。另外,100和250 mg·kg⁻¹紫檀芪组血浆AST活性较对照组显著降低($P<0.05$),500 mg·kg⁻¹紫檀芪组较对照组有下降趋势($P=0.056$)。

表4 白藜芦醇与紫檀芪对42日龄断奶仔猪血浆转氨酶活性的影响

Table 4 Effect of resveratrol (RES) and pterostilbene (PTE) on plasma aminotransferase activities of weaned piglets at 42 days of age

指标 Item	对照组 Control group	白藜芦醇组 RES group	紫檀芪组(添加水平)/(mg·kg ⁻¹) PTE group		
			100	250	500
丙氨酸氨基转移酶活性/(U·L ⁻¹) Alanine aminotransferase (ALT) activity	142.50±30.37	71.00±10.98 [#]	69.17±9.71 [*]	46.00±14.10 [*]	52.00±14.54 [*]
天门冬氨酸基转移酶活性/(U·L ⁻¹) Aspartate transferase (AST) activity	221.33±64.84	115.33±20.04	69.00±9.92 [*]	78.17±14.19 [*]	90.50±15.57 [#]

2.3 白藜芦醇及其衍生物紫檀芪对断奶仔猪肝脏细胞凋亡的影响

由图1可知:与对照组相比,饲喂含有250和500 mg·kg⁻¹紫檀芪试验日粮的断奶仔猪42日龄肝脏细胞凋亡水平显著下降($P<0.05$),分别降低了47.5%和43.9%。250 mg·kg⁻¹白藜芦醇组肝脏细胞凋亡水平也呈下降趋势($P=0.098$)。

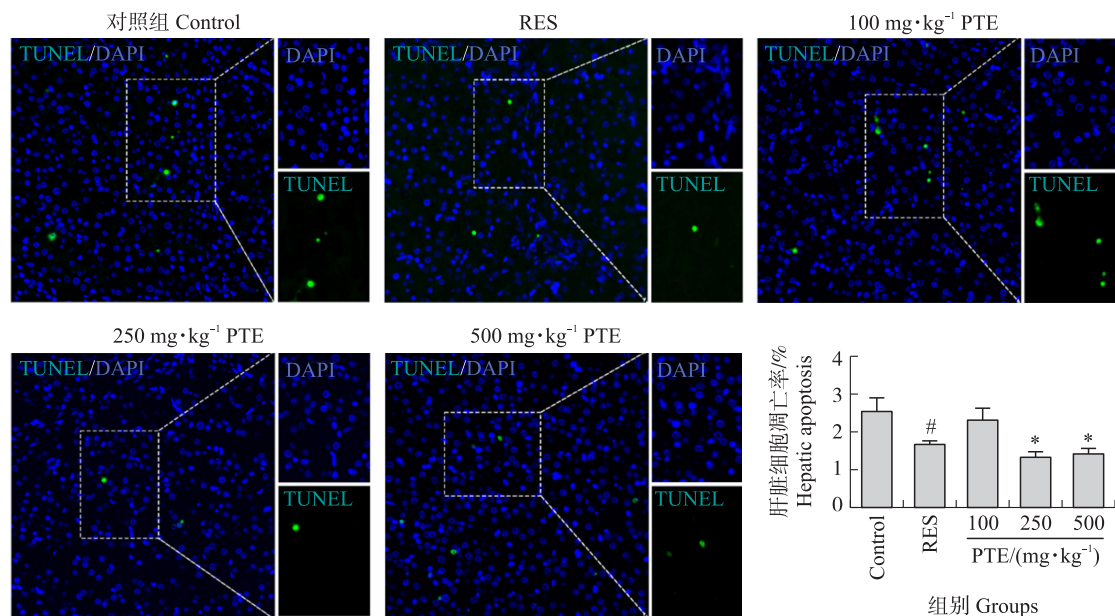


图1 白藜芦醇(RES)与紫檀芪(PTE)对42日龄断奶仔猪肝脏细胞凋亡水平的影响

Fig. 1 Effect of resveratrol (RES) and pterostilbene (PTE) on the levels of hepatic apoptosis of weaned piglets at 42 days of age

*表示与对照组相比差异显著($P<0.05$), #表示与对照组相比有显著差异趋势($0.05\leq P<0.10$)。

* indicates a significant difference compared to the control group ($P<0.05$); # indicates a trend of difference compared to the control group ($0.05\leq P<0.10$).

2.4 白藜芦醇及其衍生物紫檀芪对断奶仔猪肝脏CASP3和SIRT1活性的影响

由表5可知:添加250和500 mg·kg⁻¹紫檀芪显著提高了断奶仔猪42日龄肝脏SIRT1活性($P<0.05$)。

250 ($P=0.072$) 和 500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($P=0.095$) 紫檀芪组肝脏 CASP3 活性呈升高趋势。

表 5 白藜芦醇与紫檀芪对 42 日龄断奶仔猪肝脏半胱天冬酶 3 和去乙酰化酶 1 活性的影响

Table 5 Effect of resveratrol (RES) and pterostilbene (PTE) on hepatic caspase 3 and sirtuin 1 activities of weaned piglets at 42 days of age

指标 Item	对照组 Control group	白藜芦醇组 RES group	紫檀芪组 (添加水平) / ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) PTE group		
			100	250	500
半胱天冬酶 3 活性 / ($\text{U}\cdot\text{mg}^{-1}$) Caspase 3 activity	38.14 $\pm$ 3.56	33.97 $\pm$ 3.93	37.97 $\pm$ 4.57	25.29 $\pm$ 1.87 [#]	25.90 $\pm$ 1.30 [#]
去乙酰化酶 1 活性 / ($\text{U}\cdot\text{mg}^{-1}$) Sirtuin 1 activity	360.57 $\pm$ 31.94	435.67 $\pm$ 44.08	404.71 $\pm$ 44.74	570.53 $\pm$ 49.71 [*]	600.37 $\pm$ 61.65 [*]

2.5 白藜芦醇及其衍生物紫檀芪对断奶仔猪肝脏基因表达的影响

由表 6 可知:与对照组相比,250 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白藜芦醇组肝脏 *ATF6* 和 *GRP78* mRNA 表达水平明显下降 ($P<0.05$), *GRP94* mRNA 丰度也有下降趋势 ($P=0.054$)。添加 250 和 500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 紫檀芪可显著降低断奶仔猪肝脏 *PERK*、*ATF6*、*GRP78* 及 *CHOP* mRNA 表达丰度 ($P<0.05$)。100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 紫檀芪组肝脏 *ATF6* 基因转录水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。250 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 紫檀芪组肝脏 *CANX* mRNA 表达丰度显著高于对照组 ($P<0.05$);当添加量为 500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,其肝脏 *CANX* 转录水平较对照组也有升高趋势 ($P=0.069$),但显著降低了断奶仔猪肝脏 *GRP94* mRNA 丰度。此外,添加白藜芦醇或不同水平紫檀芪对断奶仔猪肝脏 *IRE1*、*ATF4*、*CALR*、*BCL2* 和 *BAX* 基因表达无明显影响 ($P>0.10$)。

表 6 白藜芦醇 (RES) 与紫檀芪 (PTE) 对 42 日龄断奶仔猪肝脏基因表达水平的影响

Table 6 Effect of resveratrol (RES) and pterostilbene (PTE) on hepatic gene expression of weaned piglets at 42 days of age

基因	对照组 Control group	白藜芦醇组 RES group	紫檀芪组 (添加水平) / ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) PTE group		
			100	250	500
<i>IRE1</i>	1.00 $\pm$ 0.29	1.08 $\pm$ 0.21	1.02 $\pm$ 0.36	0.96 $\pm$ 0.26	0.67 $\pm$ 0.11
<i>PERK</i>	1.00 $\pm$ 0.06	0.84 $\pm$ 0.11	0.76 $\pm$ 0.12	0.58 $\pm$ 0.03 [*]	0.57 $\pm$ 0.07 [*]
<i>ATF6</i>	1.00 $\pm$ 0.09	0.47 $\pm$ 0.07 [*]	0.50 $\pm$ 0.10 [*]	0.49 $\pm$ 0.08 [*]	0.53 $\pm$ 0.10 [*]
<i>GRP78</i>	1.00 $\pm$ 0.06	0.54 $\pm$ 0.09 [*]	0.87 $\pm$ 0.09	0.57 $\pm$ 0.15 [*]	0.53 $\pm$ 0.08 [*]
<i>GRP94</i>	1.00 $\pm$ 0.09	0.61 $\pm$ 0.08 [#]	0.66 $\pm$ 0.09	0.64 $\pm$ 0.11 [#]	0.54 $\pm$ 0.10 [*]
<i>CHOP</i>	1.00 $\pm$ 0.06	0.76 $\pm$ 0.12	0.63 $\pm$ 0.11	0.57 $\pm$ 0.08 [*]	0.50 $\pm$ 0.12 [*]
<i>ATF4</i>	1.00 $\pm$ 0.27	0.76 $\pm$ 0.19	0.70 $\pm$ 0.25	0.63 $\pm$ 0.16	0.47 $\pm$ 0.12
<i>CANX</i>	1.00 $\pm$ 0.08	1.03 $\pm$ 0.13	1.57 $\pm$ 0.27	1.93 $\pm$ 0.26 [*]	1.80 $\pm$ 0.22 [#]
<i>CALR</i>	1.00 $\pm$ 0.22	1.43 $\pm$ 0.10	1.25 $\pm$ 0.48	1.13 $\pm$ 0.30	1.93 $\pm$ 0.26
<i>BCL2</i>	1.00 $\pm$ 0.12	1.16 $\pm$ 0.23	0.95 $\pm$ 0.32	1.07 $\pm$ 0.19	1.56 $\pm$ 0.33
<i>BAX</i>	1.00 $\pm$ 0.13	0.92 $\pm$ 0.13	0.86 $\pm$ 0.31	0.88 $\pm$ 0.15	0.72 $\pm$ 0.19

3 讨论

3.1 白藜芦醇及其衍生物紫檀芪对仔猪断奶后 3 周内生长性能的影响

多项研究证实,白藜芦醇类化合物具有改善不同应激介导仔猪生长阻滞的效果^[22-25]。Xun 等^[22]发现日粮添加 90 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白藜芦醇能够缓解敌草快攻毒造成的仔猪生长性能下降。Cao 等^[23]研究表明添加 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白藜芦醇可显著提高敌草快攻毒断奶仔猪 35~49 日龄阶段 ADG 和 ADFI。针对弱仔猪的研究表明,在人工配方乳中添加 1 000 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白藜芦醇能够显著提高弱仔猪 7~21 日龄阶段 FE^[24]。另外,添加 300 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白藜芦醇对日粮呕吐毒素污染引发的断奶仔猪采食量下降也有显著改善效果^[25]。然而,当前报道多集中于白藜芦醇类化合物对氧化应激、霉菌毒素污染等急性应激和仔猪先天发育不良的调节作用,关于大样本量断奶仔猪的应用效果研究相对较少。

本试验结果表明,添加 250 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白藜芦醇并未明显改变断奶仔猪 21~42 日龄阶段生长性能。然而, Meng 等^[26]发现在母猪日粮中补充 300 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 白藜芦醇可显著提高哺乳仔猪 14~21 和 21~28 日龄阶段平均日增重,上述差异可能与白藜芦醇补充方式、受试动物种类及仔猪饲养阶段不同有关。值得注意的是,本试验中添加 250 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 紫檀芪具有提高断奶仔猪 21~42 日龄阶段 ADG 的趋势,且 250 和 500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 紫檀芪组 FE 显著高于对照组,表明适量添加紫檀芪具有促进断奶仔猪生长的潜力。作为白藜芦醇的天然衍生物,甲基化修饰不仅增加了紫檀芪的脂溶性、细胞相容性及透膜效率,而且减少了紫檀芪的葡萄糖醛酸化与硫酸化,使其代谢稳定性明显提高^[27-28]。因此,通过口服给药或饮食补充时,紫檀芪常表现出较白藜芦醇更优的利用效率与生物学功效^[29-30]。

3.2 白藜芦醇及其衍生物紫檀芪对断奶仔猪肝脏损伤的影响

研究表明,与相同日龄哺乳仔猪相比,断奶应激会导致仔猪肝脏功能异常,表现为血浆 ALT 和 AST 活性下降以及肝脏细胞凋亡水平明显升高^[31]。本试验中,添加 250 mg·kg⁻¹ 白藜芦醇具有降低断奶仔猪血浆 ALT 活性的趋势,而不同水平(100、250 和 500 mg·kg⁻¹) 紫檀芪均可显著降低断奶仔猪血浆 ALT 活性;当紫檀芪添加量为 100 和 250 mg·kg⁻¹ 时,其对断奶仔猪血浆 AST 活性也有明显降低作用。血浆 ALT 和 AST 活性是反映肝脏功能的重要指标。正常情况下,ALT 主要存在于肝细胞,AST 主要存在于心肌细胞和肝细胞。当肝细胞受损时,ALT 和 AST 因细胞膜破裂而释放入血,导致血液转氨酶活性升高^[32]。上述结果表明,紫檀芪在改善断奶仔猪肝脏损伤方面效果较白藜芦醇更优。

TUNEL 染色结果显示,白藜芦醇组肝脏细胞凋亡水平较对照组呈下降趋势,而 250 和 500 mg·kg⁻¹ 紫檀芪组肝脏细胞凋亡水平则显著低于对照组。同时,250 和 500 mg·kg⁻¹ 紫檀芪组肝脏 CASP3 活性较对照组也有下降趋势。CASP3 是半胱天冬酶级联反应启动细胞凋亡的关键酶,可响应死亡受体途径和线粒体途径触发的凋亡信号,裂解多聚 ADP 核糖聚合酶、凝血酶、核酸酶等下游底物,诱导细胞质膜破裂、DNA 碎裂和细胞骨架破坏,最终引发细胞凋亡^[33]。与此相似,Zhang 等^[17] 发现添加 300 mg·kg⁻¹ 紫檀芪可明显抑制急性氧化应激介导的断奶仔猪肝脏 CASP3 和 CASP9 活性升高,并显著降低肝脏细胞凋亡比例。因此,紫檀芪对肝细胞的抗凋亡作用可能与其抑制 CASP3 活性有关。

3.3 白藜芦醇及其衍生物紫檀芪对断奶仔猪肝脏 ERS 的影响

IRE1、PERK 和 ATF6 是细胞抵抗内质网应激的 3 种关键感受器。在 ERS 早期阶段,上述感受器可通过激活下游信号通路,提高蛋白质折叠效率、减少错误折叠蛋白积累,恢复内质网功能稳态;当应激过强或持续活化时,三者则会启动细胞凋亡程序,诱导细胞凋亡^[6-7]。本试验中,白藜芦醇组肝脏 ATF6 基因表达水平显著低于对照组,而且 100、250 和 500 mg·kg⁻¹ 紫檀芪组,其肝脏 ATF6 mRNA 丰度较对照组均明显下降。ATF6 是一种内质网跨膜蛋白,其胞内域具有转录因子活性,当 ERS 发生时,ATF6 胞内域能够激活 GRP78、GRP94 等分子伴侣表达,提高内质网蛋白折叠效率以减轻 ERS^[34]。因此,白藜芦醇和紫檀芪下调 ATF6 表达的现象可能解释了其对 GRP78 和 GRP94 转录水平的抑制效果。重要的是,添加 250 和 500 mg·kg⁻¹ 紫檀芪显著降低了 PERK 和 CHOP 基因表达水平。CHOP 表达上调是 ERS 进入持续激活阶段的标志事件,其表达水平受 PERK 通路正向调控^[35]。当 ERS 过度或持续无法缓解时,CHOP 表达上调并抑制下游 BCL2 等抗凋亡分子转录从而促进生长抑制与 DNA 损伤基因 34 等凋亡信号表达,诱导细胞死亡^[36-37]。

本试验中,添加 250 和 500 mg·kg⁻¹ 紫檀芪显著提高了断奶仔猪肝脏 SIRT1 活性,而添加 250 mg·kg⁻¹ 白藜芦醇则无明显作用,这可能与二者在动物体内的生物利用度不同有关,也间接证实了甲基化修饰的紫檀芪在断奶仔猪上的饲喂效率较其母体化合物白藜芦醇更高。作为内质网应激的负调节因子,SIRT1 活性的升高有助于降低内质网应激程度,这可能是介导紫檀芪调节断奶仔猪肝脏内质网应激的关键因素。此外,紫檀芪还可上调断奶仔猪肝脏 CANX 基因的表达。CANX 是内质网中重要的膜结合型糖蛋白,在蛋白折叠和组装过程中发挥关键作用,其表达升高有助于减少内质网腔错误折叠和未折叠蛋白的异常积累,从源头降低 ERS 发生风险。综上,本试验结果显示,紫檀芪对断奶仔猪肝脏 ERS 的调节效果较白藜芦醇更优,这有助于避免 ERS 持续活化以及随之引起的细胞凋亡。

综上所述,紫檀芪在提高断奶仔猪生长性能、减轻肝脏损伤及调节肝脏内质网应激方面较白藜芦醇效果更优,其添加量以 250 mg·kg⁻¹ 为宜。

参考文献 References:

- [1] Tang X P, Xiong K N, Fang R J, et al. Weaning stress and intestinal health of piglets; a review[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1042778.
- [2] Yu L H, Li H M, Peng Z, et al. Early weaning affects liver antioxidant function in piglets[J]. *Animals*, 2021, 11(9): 2679.
- [3] 张相雷, 金灵红, 杨金玉, 等. 湿法膨化和发酵豆粕对断奶仔猪生长性能、免疫功能及氨基酸消化率的影响[J]. *南京农业大学学报*, 2024, 47: 113-122. DOI: 10.7685/jnau.202206036.
Zhang X L, Jin L H, Yang J Y, et al. Effects of wet extruded and fermented soybean meal on growth performance, immune function and amino acid digestibility in weaned piglets[J]. *Journal of Nanjing Agricultural University*, 2024, 47(1): 113-122 (in Chinese with English abstract).
- [4] 邵云, 胡琴, 王春梅, 等. 益生元对断奶仔猪生长性能、血清抗氧化能力、生化指标和粪便微生物的影响[J]. *畜牧与兽医*, 2024, 56: 23-27.
Shao Y, Hu Q, Wang C M, et al. Effects of synbiotic supplementation on growth performance, serum antioxidant capacity, biochemical indices and

- fecal microbiota in weaned piglets[J]. *Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2024, 56(5): 23–27 (in Chinese with English abstract).
- [5] Ajoalabady A, Kaplowitz N, Lebeaupin C, et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases[J]. *Hepatology*, 2023, 77(2): 619–639.
- [6] 赵丽. 仔猪早期断奶应激诱导肝脏发生内质网应激及其营养调节的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2014.
- Zhao L. Study on endoplasmic reticulum stress induced by early weaning stress in piglets and its nutritional regulation[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2014 (in Chinese with English abstract).
- [7] Bhattarai K R, Riaz T A, Kim H R, et al. The aftermath of the interplay between the endoplasmic reticulum stress response and redox signaling[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2021, 53(2): 151–167.
- [8] Lee J M, Hong S W, Park S E, et al. Exendin-4 attenuates endoplasmic reticulum stress through a SIRT1-dependent mechanism[J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2014, 19(5): 649–656.
- [9] Wang F Q, Yao S L, Xia H F. SIRT1 is a key regulatory target for the treatment of the endoplasmic reticulum stress-related organ damage[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 130: 110601.
- [10] Jung T W, Lee K T, Lee M W, et al. SIRT1 attenuates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in HepG2 cells *via* induction of oxygen-regulated protein 150[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, 422(2): 229–232.
- [11] Zhang L X, Li C X, Kakar M U, et al. Resveratrol (RV): a pharmacological review and call for further research[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 143: 112164.
- [12] Tsai H Y, Ho C T, Chen Y K. Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3'-hydroxypterostilbene[J]. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2017, 25(1): 134–147.
- [13] Guo Y, Zhang L, Li F, et al. Restoration of sirt1 function by pterostilbene attenuates hypoxia-reoxygenation injury in cardiomyocytes[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2016, 776: 26–33.
- [14] Chang J, Rimando A, Pallas M, et al. Low-dose pterostilbene, but not resveratrol, is a potent neuromodulator in aging and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Aging*, 2012, 33(9): 2062–2071.
- [15] McCormack D, McFadden D. A review of pterostilbene antioxidant activity and disease modification[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 2013: 575482.
- [16] Lin H S, Yue B D, Ho P C. Determination of pterostilbene in rat plasma by a simple HPLC-UV method and its application in pre-clinical pharmacokinetic study[J]. *Biomedical Chromatography*, 2009, 23(12): 1308–1315.
- [17] Zhang H, Chen Y N, Chen Y P, et al. Comparison of the effects of resveratrol and its derivative pterostilbene on hepatic oxidative stress and mitochondrial dysfunction in piglets challenged with diquat[J]. *Food & Function*, 2020, 11(5): 4202–4215.
- [18] Zhang H, Chen Y N, Chen Y P, et al. Comparison of the protective effects of resveratrol and pterostilbene against intestinal damage and redox imbalance in weanling piglets[J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2020, 11(1): 52.
- [19] Gan Z D, Wei W Y, Wu J M, et al. Resveratrol and curcumin improve intestinal mucosal integrity and decrease m⁶A RNA methylation in the intestine of weaning piglets[J]. *ACS Omega*, 2019, 4(17): 17438–17446.
- [20] Zhang C, Luo J Q, Yu B, et al. Dietary resveratrol supplementation improves meat quality of finishing pigs through changing muscle fiber characteristics and antioxidative status[J]. *Meat Science*, 2015, 102: 15–21.
- [21] Livak K J, Schmittgen T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔC_t} Method[J]. *Methods*, 2001, 25(4): 402–408.
- [22] Xun W J, Fu Q Y, Hou G Y, et al. Protective effects of dietary resveratrol supplementation against oxidative stress in diquat-challenged piglets[J]. *Italian Journal of Animal Science*, 2020, 19(1): 1523–1532.
- [23] Cao S T, Shen Z J, Wang C C, et al. Resveratrol improves intestinal barrier function, alleviates mitochondrial dysfunction and induces mitophagy in diquat challenged piglets¹[J]. *Food & Function*, 2019, 10(1): 344–354.
- [24] Zhang H, Li Y, Su W P, et al. Resveratrol attenuates mitochondrial dysfunction in the liver of intrauterine growth retarded suckling piglets by improving mitochondrial biogenesis and redox status[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(5): 1600653.
- [25] Hong Q H, Li X, Lin Q, et al. Resveratrol improves intestinal morphology and anti-oxidation ability in deoxynivalenol-challenged piglets[J]. *Animals*, 2022, 12(3): 311.
- [26] Meng Q W, Sun S S, Luo Z, et al. Maternal dietary resveratrol alleviates weaning-associated diarrhea and intestinal inflammation in pig offspring by changing intestinal gene expression and microbiota[J]. *Food & Function*, 2019, 10(9): 5626–5643.
- [27] Yeo S C M, Fenwick P S, Barnes P J, et al. Isorhapontigenin, a bioavailable dietary polyphenol, suppresses airway epithelial cell inflammation through a corticosteroid-independent mechanism[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2017, 174(13): 2043–2059.
- [28] Dellinger R W, Gomez Garcia A M, Meyskens F L. Differences in the glucuronidation of resveratrol and pterostilbene: altered enzyme specificity and potential gender differences[J]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2014, 29(2): 112–119.
- [29] Chiou Y S, Tsai M L, Wang Y J, et al. Pterostilbene inhibits colorectal aberrant crypt foci (ACF) and colon carcinogenesis *via* suppression of multiple signal transduction pathways in azoxymethane-treated mice[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2010, 58(15): 8833–8841.
- [30] Choo Q Y, Yeo S C M, Ho P C, et al. Pterostilbene surpassed resveratrol for anti-inflammatory application: potency consideration and pharmacokinetics perspective[J]. *Journal of Functional Foods*, 2014, 11: 352–362.
- [31] Zhang H, Chen Y N, Li Y, et al. Protective effects of pterostilbene against hepatic damage, redox imbalance, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress in weanling piglets[J]. *Journal of Animal Science*, 2020, 98(10): skaa328.

- [32] Ikeda T, Yanaga K, Kishikawa K, et al. Ischemic injury in liver transplantation; difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats [J]. *Hepatology*, 1992, 16(2): 454–461.
- [33] Asadi M, Taghizadeh S, Kaviani E, et al. Caspase-3: structure, function, and biotechnological aspects [J]. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 2022, 69(4): 1633–1645.
- [34] An J H, Zhang X, Jia K Q, et al. Trichostatin A increases BDNF protein expression by improving XBP-1s/ATF6/GRP78 axis in Schwann cells of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 133: 111062.
- [35] Grechowa I, Horke S, Wallrath A, et al. Human neutrophil elastase induces endothelial cell apoptosis by activating the PERK-CHOP branch of the unfolded protein response [J]. *FASEB Journal*, 2017, 31(9): 3868–3881.
- [36] Hu H, Tian M X, Ding C, et al. The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 9: 3083.
- [37] Marciniak S J, Yun C Y, Oyadomari S, et al. CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum [J]. *Genes & Development*, 2004, 18(24): 3066–3077.

责任编辑:周广礼