

论著·基础研究

# 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 协同槲皮素抑制高糖诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡的研究\*

武红梅<sup>1</sup>, 黄震<sup>2#</sup>, 黄莹<sup>1</sup>, 邓丽萍<sup>1</sup>, 郑晓斌<sup>1</sup>, 黄妙玲<sup>1</sup>, 胡国涛<sup>1</sup>, 陈雪礼<sup>3△</sup>  
(深圳市龙岗中心医院:1. 内分泌科;2. 检验科, 广东深圳 518116;3. 江西省九江市  
第一人民医院检验科, 江西九江 332000)

**摘要:**目的 利用高糖环境中的神经母瘤 SH-SY5Y 细胞产生炎症反应制备糖尿病神经受损细胞模型, 观察 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 协同槲皮素对高糖环境中神经细胞保护作用, 探讨其分子机制。方法 采用 100 mmol/L 葡萄糖模拟神经瘤细胞高糖环境, 噻唑蓝(MTT)观察不同槲皮素浓度(0、25、50、100、200 μmol/L)对细胞的增殖影响。蛋白免疫印迹(Western blot)观察 Bcl, Bax, MMP-9 蛋白表达, 流式细胞仪 Annexin-FITC/PI 方法分析细胞凋亡, 酶联免疫吸附测定法检测细胞上清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-1β(IL-1β)的表达。结果 100 mmol/L 葡萄糖明显诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡, MMP-9 蛋白表达升高, 分泌炎症因子, 表现为神经细胞受损。加入 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub>(1 nmol/L)和 25、50 μmol/L 槲皮素及两者联合用药可以明显逆转这些变化, 其中槲皮素剂量依赖性抑制细胞凋亡和炎症因子表达。结论 槲皮素和 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 能有效保护高糖引起的神经细胞凋亡受损, 联合用药有明显的协同作用, 实验对指导糖尿病患者使用 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 联合槲皮素预防糖尿病患者神经损伤有积极指导意义。

**关键词:**槲皮素; 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub>; 高糖; 神经细胞; 受损  
**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.19.001 **中图法分类号:**R749.16  
**文章编号:**1673-4130(2018)19-2337-05 **文献标识码:**A

## Inhibitory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> combined with quercetin on apoptosis of SH-SY5Y cells induced by high glucose\*

WU Hongmei<sup>1</sup>, HUANG Zhen<sup>2#</sup>, HUANG Ying<sup>1</sup>, DENG Liping<sup>1</sup>, ZHENG Xiaobin<sup>1</sup>,  
HUANG Miaoling<sup>1</sup>, HU Guotao<sup>1</sup>, CHEN Xueli<sup>3△</sup>

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Longgang Central Hospital, Shenzhen, Guangdong 518116, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Jiujiang City, Jiujiang, Jiangxi 332000, China)

**Abstract:** **Objective** To study SH-SY5Y cells under high glucose to produce inflammatory reaction to prepare diabetic nerve damage cell model and research 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and quercetin synergistic effect on nerve cell protection and its molecular mechanisms. **Methods** MTT had been employed to observe cell proliferation in quercetin (0, 25, 50, 100, 200 μmol/L) and 100 mmol/L glucose. Western blot had been used to observe Bcl, Bax and MMP9 protein expression, flow cytometry, Annexin, FITC/PI had been used to analysis cell apoptosis, ELISA had been employed to detect TNF-α and IL-1 beta expression. **Results** 100 mmol/L glucose induced apoptosis in SH-SY5Y cells, MMP-9 protein expression increased, the secretion of inflammatory cytokines, manifested as nerve cells. Adding glucose with different concentrations of quercetin 25, 50 μmol/L and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>(1 nmol/L) high glucose can significantly reverse the impact of these changes, the quercetin dose dependently inhibited the apoptosis and expression of inflammatory cytokines. **Conclusion** quercetin can effectively protect nerve cells from damage induced by high glucose, vitamin D<sub>3</sub> has obvious effect on synergy, combine with quercetin in patients with diabetes guidelines for diabetes injury prevention, actively guide the nerve with 1,25-dihydroxycholecalciferol.

**Key words:** quercetin; 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>; high glucose; nerve cells; damaged

\* 基金项目: 深圳市科技计划项目(JCYJ20150403091931194)。  
作者简介: 武红梅, 女, 主任医师, 主要从事内分泌代谢疾病的诊断与治疗研究。 # 共同第一作者。 △ 通信作者, E-mail: 13979214031@139.com。  
本文引用格式: 武红梅, 黄震, 黄莹, 等. 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 协同槲皮素抑制高糖诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(19): 2337-2340.

糖尿病神经病变是糖尿病的一种常见并发症,2 型糖尿病患者存在一定程度的自主神经和周围神经损伤,且患者合并高血压会加重 2 型糖尿病的自主神经和周围神经损伤。研究报道,高糖能诱导 SH-SY5Y 细胞活性氧(ROS)发生,导致细胞凋亡受损。研究者利用高糖环境,模拟糖尿病病理环境观察 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 和槲皮素对其保护作用。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> (sigma, 98%),SH-SY5Y(中科院上海细胞库),槲皮素(sigma),Bcl,Bax,MMP9 抗体(santa cruz)、羊抗兔 HRP 二抗(武汉博士德公司),Annexin V-FITC/PI(上海碧云天),DMEM(Gibco, Ltd),胎牛血清(Gbico),白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 酶联免疫吸附测定法(ELISA) kit(R&D Ltd),其余试剂为国产分析纯。SDS-PAGE 电泳系统(上海天能),酶标仪 Multi-skan MK3 (Thermo Electron corporation),流式细胞仪(BD Accuri C6)。

1.2 药物处理 槲皮素 5 mg 溶于二甲亚砜(DMSO)配制成 200 mmol/L 浓度的母液。1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 用磷酸缓冲液(PBS)溶解成 1  $\mu$ mol/L 母液,参考文献[1]使用终浓度 1 nmol/L 为诱导浓度。SH-SY5Y 细胞经过消化传代,取对数生长期的细胞进行培养。

1.3 MTT 观察槲皮素对神经细胞 SH-SY5Y 的增殖影响 收集对数期生长的细胞,调整细胞浓度以每孔 104 细胞加到 96 孔培养板中。将培养板放置 5% CO<sub>2</sub>,37  $^{\circ}$ C 细胞培养箱中培养过夜,待细胞贴壁后取出培养板,加入不同浓度槲皮素(25、50、100、200  $\mu$ mol/L),同时设置体积分数为 0.1%的 DMSO 空白对照组。37  $^{\circ}$ C 培养 24、48、72 h 加入 5 mg/mL MTT 后孵育 4 h,小心吸出细胞上清,每孔加入 100  $\mu$ L DMSO 溶解甲瓖蓝颗粒,酶标仪 450 nm 检测吸光值,使用 SPSS19.0 分别计算三时间点 IC<sub>50</sub>。设 24 h 的 1/2 IC<sub>50</sub>,1/4 IC<sub>50</sub> 为实验用药浓度。分别设空白组(A)、高糖诱导组(B)、1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 干预组(C)、槲皮素 25  $\mu$ mol/L 干预组(D)、槲皮素 50  $\mu$ mol/L 干预组(E)、槲皮素 25  $\mu$ mol/L 与 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 联合干预组(F)、槲皮素 50  $\mu$ mol/L 与 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 联合干预组(G)。槲皮素和 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 加入后 4 h 换含各种药物浓度的高糖培养基继续培养 20 h。

1.4 免疫印迹(Western blot)检测蛋白表达 6 孔板培养细胞,收集上清,细胞用预冷的 PBS 洗涤 2 次,6 孔板中每孔加入含蛋白酶抑制剂的 100  $\mu$ L 细胞裂解液冰浴裂解 10 min,15 000 $\times$ g 离心 5 min,收集上清。使用 BCA 法进行蛋白定量后浓度均一化,取 10  $\mu$ g 蛋白于体积分数 1.2%的 SDS-PAGE 电泳,转膜,用

TBST 溶解 5%脱脂奶粉常温摇床封闭 2 h,PBST 洗涤,加入 HRP 标记羊抗兔 IgG(1:5 000 稀释),室温孵育 45 min。PBST 洗涤后,ECL 发光显色,X 光片曝光检测蛋白表达,QuantityOne 软件进行相对定量分析。

1.5 流式细胞术检测细胞凋亡 取对数生长期细胞,以 1.25 $\times$ 10<sup>5</sup>/mL 密度接种于六孔板,每孔 2 mL。按照设计分组处理细胞 24 h。收集所有细胞,根据 Annexin V FITC/PI 试剂盒说明,流式细胞仪检测 SH-SY5Y 凋亡。

1.6 ELISA 检测细胞上清中 TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$  表达水平 按 1.3 实验设计处理各组细胞。收集每组 3 复孔的细胞上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书操作检测细胞上清液中 TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$  表达情况。

1.7 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,所有组的组间差异比较用单因素方差分析。计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,各组的组间均数比较用 LSD-*t* 检验进行比较。差异性检验水准设为  $\alpha<0.05$  (双侧), $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 槲皮素对神经细胞 SH-SY5Y 增殖的影响 3 个时间点(24、48、72 h)槲皮素对神经 SH-SY5Y 细胞 IC<sub>50</sub> 分别为 110.23、81.08、63.91  $\mu$ mol/L,MTT 结果显示,在固定时间内,随着槲皮素浓度增高,细胞表现出生长抑制。同一浓度时,随着时间增长表现细胞增殖受阻,在 200  $\mu$ mol/L 浓度条件下,在 48~72 h 表现细胞杀伤作用。根据实验结果,后续实验将观察 24 h 槲皮素 25  $\mu$ mol/L 和 50  $\mu$ mol/L 两浓度或者联合 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 对高糖环境的神经细胞保护作用。见图 1。

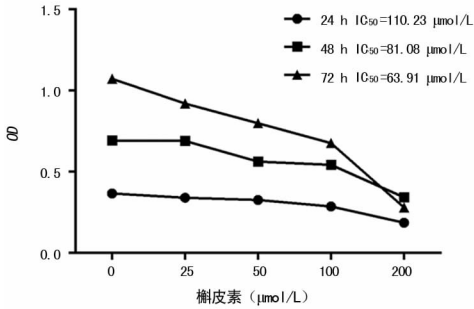


图 1 槲皮素对神经细胞 SH-SY5Y 的增殖影响

2.2 槲皮素和 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 对细胞蛋白表达影响 Bcl-2 是抗凋亡蛋白,BAX 是促凋亡相关蛋白。使用 GAPDH 作为内参,目的蛋白与内参表达相比即为相对表达量。实验发现,在高糖诱导组,BAX 蛋白相对表达明显高于空白组( $P<0.05$ , $P=0.034$ ),而 Bcl-2 的表达低于空白组( $P<0.05$ , $P=0.027$ )。表明在高糖诱导组细胞表现典型的凋亡特征。联合用药组 BAX 蛋白明显低于单独用药组,Bcl-2 在联合用

药组表达明显高于单独用药组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。MMP-9 表达水平在高糖诱导组明显高于空白组( $P<0.05$ , $P=0.012$ )。在槲皮素和 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 联合干预实验中,干预抗凋亡效果明显高于单一使用槲皮素或者 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 干预( $P<0.05$ , $P=0.032$ ),MMP-9 表达水平表现了同样的趋势( $P<0.05$ , $P=0.021$ ),见图 2。

**2.3 槲皮素对细胞凋亡影响** 通过流式分析,高糖组出现明显的早期和晚期凋亡[(50.32±8.35)%],在槲皮素干预组凋亡被抑制,50 μmol/L 槲皮素和 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 联合组凋亡率低于单独使用槲皮素(50 μmol/L)组( $P<0.05$ , $P=0.041$ )。见图 3。

**2.4 槲皮素对细胞炎症因子表达影响** 高糖诱导组细胞上清 IL-β, TNF-α 表达水平明显升高,分别为(252.98±18.61)和(156.21±12.77)ng/mL。与正

常细胞比较差异有统计学意义( $P<0.05$ , $P=0.000$ )。见图 3。

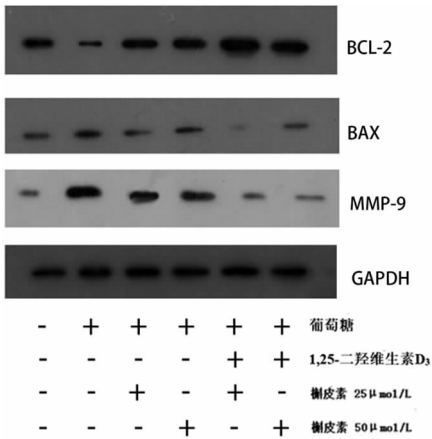
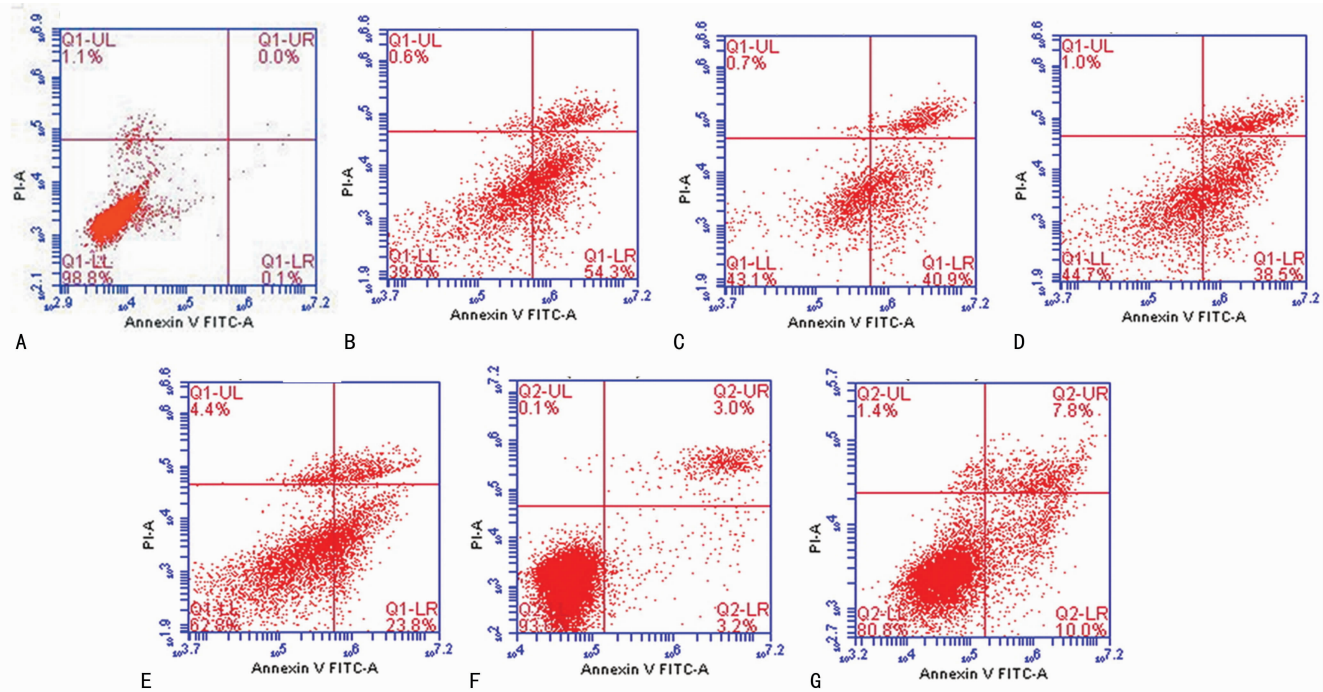


图 2 Western blot 检测蛋白表达水平



注:A 为空白组;B 为高糖诱导组;C 为 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 干预组;D 为槲皮素 25 μmol/L 干预组;E 为槲皮素 50 μmol/L 干预组;F 为槲皮素 25 μmol/L 与 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 联合干预组;G 为槲皮素 50 μmol/L 与 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 联合干预组

图 3 流式细胞仪检测细胞凋亡

| 表 1 ELISA 检测细胞上清炎症因子( $\bar{x}\pm s$ ,ng/mL) |              |               |
|----------------------------------------------|--------------|---------------|
| 组别                                           | IL-1β        | TNF-α         |
| 空白组                                          | 11.34±4.88*  | 20.12±2.11*   |
| 高糖组                                          | 252.98±18.61 | 156.21±12.77# |
| 1,25-二羟维生素 D <sub>3</sub>                    | 116.23±2.56* | 123.31±4.67*  |
| 25 μmol/L 槲皮素组                               | 89.56±11.34* | 67.49±5.98*   |
| 50 μmol/L 槲皮素组                               | 56.48±13.43* | 51.69±9.67*   |
| 25 μmol/L 槲皮素+1,25-二羟维生素 D <sub>3</sub> 组    | 37.91±5.15*# | 42.53±6.38*#  |
| 50 μmol/L 槲皮素+1,25-二羟维生素 D <sub>3</sub> 组    | 28.98±8.37*# | 31.11±5.92*#  |

注:与高糖组比较,\* $P<0.05$ ;与单独使用槲皮素组比较,# $P<0.05$

槲皮素或 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 单独干预均能明显降低炎症因子。各组分别与高糖组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究者再进一步研究了槲皮素联合 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub>,发现联合应用组对炎症因子的降低明显优于单独使用组,差异有统计学意义( $P<0.05$ , $P=0.021$ )。见表 1。

3 讨 论

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病患者常见的慢性并发症之一<sup>[2]</sup>,具有典型的生物学特性,临床表现由不明显缓慢转变为不可逆的典型神经病变。DPN 在糖尿病患者中发病率逐年增高。现代医学认为其发病机制是由于微血管<sup>[3]</sup>、血流动力学的改变引

起神经缺血、缺氧,导致增加氧自由基生成,引起周围神经营养障碍,产生周围神经病变<sup>[4]</sup>。临床慢性疼痛综合征最常见原因便是 DPN<sup>[5]</sup>,54% 的 1 型糖尿病和 45% 的 2 型糖尿病患者均可能发生 DPN<sup>[6]</sup>,严重时会导致足部溃疡和下肢截肢<sup>[7]</sup>。近年来,不少文献报道显示,在控制血糖的基础上应用中西医结合治疗 DPN,取得较好的临床疗效<sup>[4,8-10]</sup>。SH-SY5Y 是人种属神经母瘤细胞,PC12 细胞是大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞株,具神经内分泌细胞的一般特征,被广泛应用于神经系统疾病研究<sup>[11-13]</sup>。姜文大等<sup>[14]</sup>用 50 mmol/L 葡萄糖诱导 SH-SY5Y 神经细胞凋亡。高糖通过胞内磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶-核转录因子(PI3K/AKT-NFKB)通路介导 SH-SY5Y 细胞炎症,积雪草皂甙能抑制其炎症损伤<sup>[14]</sup>。本研究使用 100 mmol/L 的浓度葡萄糖诱导细胞。通过 Bcl-2, BAX 蛋白检测呈现明显的细胞凋亡,流式细胞发现早期凋亡率达到(50.32±8.35)%。成功制备了高糖诱导神经细胞受损模型,为后续实验打下基础。研究发现槲皮素能抑制糖尿病大鼠晶状体上皮细胞凋亡<sup>[15]</sup>;对肾脏<sup>[16]</sup>,肝脏<sup>[17]</sup>,都有很好的保护作用。最新研究发现槲皮素在动物水平有神经保护作用<sup>[18]</sup>。在 2 型糖尿病骨骼肌细胞中,槲皮素通过 AMPK 通路调控胰岛素耐受<sup>[19]</sup>。研究者首次使用神经细胞和高糖诱导为模型,观察了槲皮素对高糖引起的神经细胞凋亡抑制,结果表明槲皮素发挥了良好的抗凋亡活性。1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 作为辅助添加剂广泛应用于疾病的预防,通过给予 2 型糖尿病女性 12 周训练和 2 型糖尿病添加 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 治疗,观察两者均能提高糖尿病患者神经知觉<sup>[20]</sup>,协同提高白藜芦醇预防神经细胞凋亡作用<sup>[21]</sup>。本研究观察发现 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 明显提高槲皮素的抗凋亡作用。MMP9、TNF-α、IL-1β 是 NF-κB 通路的下游基因,是典型的炎症因子,研究者通过 Western blot 和 ELISA 发现,高糖能显著诱导高表达,在槲皮素和 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 单独使用或联合干预,均能逆转上述指标,表现出明显的抗炎作用。本研究在细胞水平观察了槲皮素和 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 单独或联合对高糖环境神经细胞的保护作用是通过抗凋亡,降低炎症因子发挥作用,但在动物水平和临床使用还需要更多的研究。

#### 4 结 论

槲皮素通过控制炎症相关信号通路抑制高糖诱导的细胞凋亡。1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 协同槲皮素抑制高糖诱导的神经细胞凋亡,在临床上对于防止糖尿病引起的神经损伤有指导意义。

#### 参考文献

[1] CHENG J, XIA X, RUI Y, et al. The combination of

1alpha,25dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> with resveratrol improves neuronal degeneration by regulating endoplasmic reticulum stress, insulin signaling and inhibiting tau hyperphosphorylation in SH-SY5Y cells[J]. Food Chem Toxicol, 2016, 93(1):32-40.

[2] KARKI D B, YADAVA S K, PANT S, et al. Prevalence of sensory neuropathy in type 2 diabetes mellitus and its correlation with duration of disease[J]. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), 2016, 14(54):120-124.

[3] SCHNELL O, CAPPUCIO F, GENOVESE S, et al. Type 1 diabetes and cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(1):156.

[4] YANG X, YAO W, LIU H, et al. Tangluoning, a traditional Chinese medicine, attenuates in vivo and in vitro diabetic peripheral neuropathy through modulation of PERK/Nrf2 pathway[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):1014.

[5] ROMAN-PINTOS L M, VILLEGAS-RIVERA G, RODRIGUEZ-CARRIZALEZ A D, et al. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function[J]. J Diabetes Res, 2016, 20(16):3425617.

[6] DIXON C J, KNIGHT T, BINNS E, et al. Clinical measures of balance in people with type two diabetes: a systematic literature review[J]. Gait Posture, 2017, 58(1):325-332.

[7] TENTOLOURIS A, ELEFThERIADOU I, GRIGOROPOULOU P, et al. The association between pulse wave velocity and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2017, 24(12):1329-1335.

[8] KIM K, KIM E S, RHEE S Y, et al. Clinical characteristics and risk factors for retinal diabetic neurodegeneration in type 2 diabetes[J]. Acta Diabetol, 2017, 54(11):993-999.

[9] YANG X, YAO W, SHI H, et al. Paeoniflorin protects Schwann cells against high glucose induced oxidative injury by activating Nrf2/ARE pathway and inhibiting apoptosis[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 185(1):361-369.

[10] AL-REJAIE S S, ALEISA A M, ABUHASHISH H M, et al. Naringenin neutralises oxidative stress and nerve growth factor discrepancy in experimental diabetic neuropathy[J]. Neurol Res, 2015, 37(10):924-933.

[11] 李道卫, 申国明, 王浩, 等. 芪归糖痛宁颗粒调节炎症因子预防糖尿病周围神经病变的机制研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2015, 20(5):61-64.

[12] BAHNIWAL M, LITTLE J P, KLEGERIS A. High glucose enhances neurotoxicity and inflammatory cytokine secretion by stimulated human astrocytes[J]. Curr Alzheimer Res, 2017, 14(7):731-741.

[13] FEI L, YONG J H, ZHANG M M, et al. Rosiglitazone attenuates memory impairment in aged rat with diabetes by inhibiting NF-kappa B signal pathway activation[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015, 123(9):536-542.

[14] 姜文大, 李继, 臧丽娥, 等. 黄芩甲苷对(下转第 2344 页)

细胞增殖,诱导胃癌 MGC-803 细胞 G<sub>1</sub> 期阻滞及凋亡。经过分析假设和验证,研究者推测黄芪甲苷的促凋亡作用主要通过抑制 AKT 和 NF- $\kappa$ B 蛋白表达,抑制 AKT 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,降低 BCL-2/BAX 的比例,增加 Caspase-3 的活化的机制诱导细胞的凋亡。本研究主要是从细胞层面进行的观察验证,有一定局限性,下一步将从小鼠模型进行凋亡相关影响及机制的研究。

参考文献

[1] 梁寒.影响胃癌预后因素研究进展[J].中国实用外科杂志,2011,20(8):726-729.

[2] 徐学新,张炜.晚期胃癌的治疗进展[J].中国肿瘤临床与康复,2011,30(6):574-576.

[3] CHENG X D, GU J F, ZHANG M H, et al. Astragaloside IV inhibits migration and invasion in human lung cancer A549 cells via regulating PKC- $\alpha$ -ERK1/2-NF- $\kappa$ B pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 23(1):304-313.

[4] JIANG K, LU Q, LI Q, et al. Astragaloside IV inhibits breast cancer cell invasion by suppressing Vav3 mediated Rac1/MAPK signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 42(1):195-202.

[5] HE C S, LIU Y C, XU Z P, et al. Astragaloside IV enhances cisplatin chemosensitivity in Non-Small cell lung cancer cells through inhibition of B7-H3 [J]. Cellular Physiol Bio, 2016, 40(5):1221-1229.

[6] 曹艳,何利红,孙赞,等.黄芪甲苷对胃癌 MGC-803 细胞 SGC7901 侵袭能力的影响及其机制探讨[J].陕西医学杂志,2015,20(6):656-659.

[7] QIN Y, CHEN J, LI L, et al. Exogenous morphine inhibits human gastric cancer MGC-803 cell growth by cell cycle arrest and apoptosis induction. [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(4):1377-1382.

[8] DOLCET X, LLOBET D, PALLARES J, et al. NF- $\kappa$ B in development and progression of human cancer [J]. Virchows Arch, 2005, 446(5):475-482.

[9] DING X D, QU X J, FAN Y B, et al. Trastuzumab and oxaliplatin exhibit a synergistic antitumor effect in HER2-positive gastric cancer cells [J]. Anticancer Drugs, 2014, 25(3):315-322.

[10] JIN X, SHI Y I. Isobavachalcone induces the apoptosis of gastric cancer cells via inhibition of the Akt and Erk pathways [J]. Exper Ther Med, 2016, 11(2):403.

[11] CORY S, ROBERTS A W, COLMAN P M, et al. Targeting BCL-2-like Proteins to Kill Cancer Cells [J]. Trends Cancer, 2016, 2(8):443-460.

[12] SUN L, LI W, LI W, et al. Astragaloside IV prevents damage to human mesangial cells through the inhibition of the NADPH oxidase/ROS/Akt/NF- $\kappa$ B pathway under high glucose conditions. [J]. Inter J Mol Med, 2014, 34(1):167-176.

[13] MIRZYANS R, ANDRAIS B, KUMAR P, et al. The growing complexity of cancer cell response to DNA-damaging agents: Caspase 3 mediates cell death or survival [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(5):708-710.

[14] GALLUZZI L, KEPP O, KROEMER G. Caspase-3 and prostaglandins signal for tumor regrowth in cancer therapy [J]. Oncogene, 2012, 31(23):2805-2808.

(收稿日期:2018-01-20 修回日期:2018-03-15)

(上接第 2340 页)

高糖诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡的保护作用[J].中药药理与临床,2013,22(6):19-22.

[15] YIN Z, YU H, CHEN S, et al. Asiaticoside attenuates diabetes-induced cognition deficits by regulating PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Behav Brain Res, 2015, 292(1):288-299.

[16] 刘鹏,康刚劲,康海军,等.槲皮素对糖尿病大鼠晶状体上皮细胞凋亡的影响[J].泸州医学院学报,2016,23(6):560-565.

[17] 朱开梅,唐丽霞,赵文鹏,等.槲皮素脂质体对糖尿病肾病氧化应激和 TGF- $\beta$ 1/Smad7 通路的影响[J].安徽医科大学学报,2017,22(3):319-323.

[18] 徐向进,吴玉水,冯修高,等.槲皮素对糖尿病大鼠肾脏转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)表达的影响[J].中国糖尿病

杂志,2001,20(1):45-49.

[19] OLA M S, AHMED M M, SHAMS S, et al. Neuroprotective effects of quercetin in diabetic rat retina [J]. Saudi J Biol Sci, 2017, 24(6):1186-1194.

[20] DHANYA R, ARYA AD, NISHA P, et al. Quercetin, a lead compound against type 2 diabetes ameliorates glucose uptake via ampk pathway in skeletal muscle cell line [J]. Front Pharmacol, 2017, 8(1):336.

[21] NADI M, MARANDI S M, ESFARJANI F, et al. The comparison between effects of 12 weeks combined training and vitamin d supplement on improvement of sensory-motor neuropathy in type 2 diabetic women [J]. Adv Biomed Res, 2017, 6(1):55.

(收稿日期:2018-01-20 修回日期:2018-03-28)