

本文引文格式:孙文衍,路盈利,关翰,等.沉默 ADAM17 通过下调 PI3K/AKT 信号轴抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭[J].右江民族医学院学报,2025,47(3):381-386.

【论著与临床报道】

沉默 ADAM17 通过下调 PI3K/AKT 信号轴抑制 前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭

孙文衍,路盈利,关翰,伍宏亮,陈志军

(蚌埠医科大学第一附属医院泌尿外科,安徽 蚌埠 233004)

摘要:目的 探明沉默解整合素样金属蛋白酶 17(ADAM17)抑制磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路(PI3K/AKT)信号轴进而抑制前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭过程的分子机制。方法 免疫组化检测收集到的前列腺癌患者组织样本中 ADAM17 的表达,Western Blot 检测前列腺癌细胞系中 ADAM17 的表达。siRNA 转染构建 ADAM17 沉默细胞模型后,CCK-8 和 EDU 染色实验检测并计算各组细胞存活率;Transwell 和细胞划痕实验检测各组细胞侵袭迁移能力;Western Blot 检测沉默 ADAM17 后对 PI3K/AKT 信号通路关键蛋白的影响。结果 免疫组化结果显示 ADAM17 在前列腺癌患者组织中过表达,同时 Western Blot 和 PCR 结果显示 ADAM17 在前列腺癌细胞系中过表达($P < 0.05$)。CCK-8 和 EDU 染色实验显示,相较于 NC 组,沉默 ADAM17 组中前列腺癌细胞的增殖效率下降($P < 0.05$)。迁移和细胞划痕实验显示,相较于 NC 组,沉默 ADAM17 组显著抑制了前列腺癌细胞迁移能力($P < 0.05$)。Western Blot 实验结果显示,相较于 NC 组,沉默 ADAM17 组中的 p-AKT 和 p-PI3K 表达下降($P < 0.05$),然而 AKT 和 PI3K 表达无统计学差异。结论 沉默 ADAM17 下调 PI3K/AKT 信号轴抑制前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭过程。

关键词:解整合素样金属蛋白酶 17;磷脂酰肌醇-3-激酶;蛋白激酶 B;前列腺肿瘤

中图分类号:R737.25

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2025)03-0381-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.03.002

Silencing ADAM17 inhibits the proliferation, migration and invasion of prostate cancer cells by downregulating the PI3K/AKT signaling axis

SUN Wenyan, LU Yingli, GUAN Han, WU Hongliang, CHEN Zhijun

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 233004, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To elucidate the molecular mechanism by which silencing a disintegrin and metalloproteinase 17 (ADAM17) inhibits the PI3K/AKT signaling axis, thereby inhibiting the proliferation, migration, and invasion of prostate cancer (PCa) cells. **Methods** Immunohistochemistry was used to detect the expression of ADAM17 in tissue samples collected from PCa patients. Western Blot was employed to assess ADAM17 expression in PCa cell lines. After constructing an ADAM17-silenced cell model using siRNA transfection, the CCK-8 and EDU staining assays were performed to detect and calculate the cell viability of each group. Transwell and cell wound-healing assays were used to assess the invasion and migration abilities of the cells in each group. Western Blot was conducted to detect the effects of ADAM17 silencing on the key proteins of the phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) signaling pathway. **Results** Immunohistochemistry results showed ADAM17 overexpression in PCa tissues, while Western Blot and PCR results showed ADAM17 overexpression in PCa cell lines ($P < 0.05$). The CCK-8 and EDU staining assays demon-

基金项目:安徽省高校自然科学基金重点项目(2024AH051278)

第一作者:孙文衍,主治医师,研究方向:泌尿系疾病微创治疗,E-mail:doctorsunwy@163.com

通讯作者:陈志军,主治医师,研究方向:泌尿系疾病微创治疗,E-mail:byczj@bbmc.edu.cn

strated that, compared to the NC group, the proliferation efficiency of PCa cells in the ADAM17-silenced group was significantly reduced ($P < 0.05$). Transwell and wound-healing assay showed that, compared with NC group, ADAM17-silenced group significantly inhibited the invasion and migration abilities of PCa cells ($P < 0.05$). The results of Western Blot experiment showed that compared with the NC group, the expression of p-Akt and p-PI3K in the ADAM17-silenced group decreased ($P < 0.05$), but there was no statistical difference in the expression of AKT and PI3K. **Conclusion** Silencing ADAM17 inhibits the proliferation, migration, and invasion of PCa cells by downregulating the PI3K/AKT signaling axis.

Key words: a disintegrin and metalloproteinase 17; phosphatidylinositol-3-kinase; protein kinase B; prostate cancer

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一,随着全球人口老龄化的加剧,其发病率呈现逐年上升趋势,已成为男性癌症相关死亡的主要原因之一^[1]。尽管近年来治疗方法不断取得进展,但早期诊断和个体精准化治疗仍面临许多挑战^[2]。因此探索具有高度敏感性、特异性、安全性的靶点已成为前列腺癌研究的一个重要方向。解整合素样金属蛋白酶 17(a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)是一种跨膜金属蛋白酶,其在肿瘤的侵袭和迁移过程中发挥着关键作用^[3]。研究表明 ADAM17 的过度表达与前列腺癌预后密切相关^[4]。同时又有研究显示,ADAM17 富集于磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路(PI3K/AKT)^[5]。PI3K/AKT 通路作为细胞存活、增殖和迁移的重要信号通路,在前列腺癌的转移过程中起着至关重要的作用^[6-7]。因此靶向 ADAM17 的治疗策略有望成为前列腺癌治疗的新方向。但是目前学术界对 ADAM17 调控 PI3K/AKT 信号轴影响前列腺癌进展的具体机制仍不十分清楚。本研究拟初步探究沉默 ADAM17 下调 PI3K/AKT 信号轴抑制前列腺癌侵袭迁移的过程和分子机制。

1 方法与材料

1.1 实验试剂及实验仪器 胎牛血清(货号:80230-6412,浙江天杭生物科技股份有限公司)、青-链霉素(货号:15140148, Gibco Life Sciences 公司,美国)、Lipofectamine2000(货号:L3000075,美国 Invitrogen 英杰生命技术公司,美国)、Cell Counting Kit-8(货号:C0038,上海碧云天生物科技股份有限公司)、RIPA 裂解缓冲液,10X(货号:20-188,默克医药公司,德国)、BCA 蛋白检测试剂盒(货号:P0010,上海碧云天生物科技股份有限公司)、化学发光液 ECL 试剂(货号:SQ101, Epizyme, Inc. 生物公司,美国)、Trizol(货号:R0016,上海碧云天生物科技股份有限公司)、EDTA(货号:AM9912,美国 Invitrogen 英杰生命技术公司,美国)、ADAM17 一抗(货号:84292-4-RR, proteintech 公司,1:1 000)、GAPDH(货号:60004-1-Ig,武汉三鹰生物技术有限公司,中国,1:1 000)、DAB Kit(货号:11718096001,默克医药公司,德国)、MCE 基底膜基质

胶(货号:HY-K6001,赛默飞世尔科技公司,德国)。细胞培养箱(货号:51023126,赛默飞世尔科技公司,美国)、ProFlex™ PCR 系统(货号:4484075,赛默飞世尔科技公司,美国)、EVOS™ M7000 成像系统(货号:AMF7000,赛默飞世尔科技公司,美国)。

1.2 临床样本收集 收集本院 5 例经病理学检测确诊为前列腺癌患者并接受前列腺癌根治术患者的癌组织样本及其癌旁约 2~3 cm 的组织样本,制作免疫组化蜡块。纳入标准:①经病理学诊断为前列腺癌者;②接受前列腺癌根治术;③病例资料完整者。排除标准:①非原位癌;②经病理学诊断非前列腺癌者;③接受放疗者。本研究经过本院伦理委员会批准:伦科批字(2024)第 200 号。所有患者签署知情同意书。

1.3 免疫组化实验 将切片放入二甲苯梯度稀释液中脱蜡,放入无水乙醇梯度稀释液中脱二甲苯。随后将切片浸入 PBS 缓冲液中,微波炉加热至沸腾持续 2 min 后断电,并在微波炉持续放 10 min 后拿到室温冷却,加入含 5%胎牛血清封闭液封闭 30 min。在 4℃冰箱中与 ADAM17 一抗孵育过夜,PBS 清洗 3 遍后,加入二抗染色 2 h 后,利用 DAB 试剂盒室温显色,加入苏木素复染 10 min,用中性树胶封片后,显微镜观察。

1.4 细胞培养 人前列腺癌细胞株 DU145、LN-CAP、PC3、22RV1 和正常前列腺上皮细胞 HPEpic 购自上海细胞库。细胞加入 10%胎牛血清和 1%青-链霉素的 DMEM 培养基并在条件为 37.5℃和 5% CO₂ 的培养箱中培养。

1.5 细胞转染操作 取对数生长期细胞后,消化离心后,种植于 6 孔板中。小干扰 RNA 序列见表 1(购自上海生工公司)。取对数生长期的各组细胞消化离心种在 6 孔板中,待长到 50%时,倒去上清,换为无血清培养基,质粒联合 Lipofectamine 2000 转入到 6 孔板中,6 h 后换为含血清培养基。分组如下:NC 组(无任何处理组)、SiRNA 01 组(转染沉默 ADAM17 小干扰 RNA 序列 01)、SiRNA 02 组(转染沉默 ADAM17 小干扰 RNA 序列 02)。继续后续实验。

表 1 小干扰 RNA 序列信息

Gene	Primer sequence(5'-3')
SfADAM17 01	F:5'- GAACCCUUAUCUUCGUCUUUATT-3' R:5'- UAAAGACGAAGAUAGGGGUUUTT-3'
SfADAM17 02	F:5'- UGCAGGGUGUCUUCUGUUUATT-3' R:5'- UAAACACGAAGACACCUCGCATT-3'

1.6 RT-PCR 实验 使用 Trizol 分离细胞中的总 RNA。定量后,用 RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit 将总 RNA 逆转录为 cDNA。最后,采用 SYBR™ Green PCR Master Mix 进行实时定量 PCR,测定目的基因的表达水平。GAPDH 作为内参对照。本研究的引物序列(所有种属均为入源)购自上海生工生物工程技术有限公司,如表 2 所示。

表 2 所有 PCR 引物序列

Gene	Primer sequence(5'-3')
ADAM17	F:5'- ACATCCTCTTCTTGCATTC-3' R:5'- TGAGTTTGCCGTGATCACTG-3'
GAPDH	F:5'-CCTGGAGAAACCTGCCAAGTA-3' R:5'-TCATACCAGGAAATGAGCTTGAC-3'

1.7 CCK-8 实验检测 将处理好的各组细胞接种于 96 孔板,细胞密度为 5 000 个/孔,培养过夜。分别培养 0 h、24 h、48 h 和 72 h 后,取出后避光每孔加入 10 μ L CCK-8 试剂,放入 37.5 $^{\circ}$ C 的培养箱中培养 2 h 后,在吸光度比值 OD450 波段的酶标仪检测 OD 值。

1.8 迁移实验 取处理好的各组细胞,随后以无血清培养基重悬,种植 1 000 个/孔的密度移植到 Transwell 小室中。24 h 后,取上清,PBS 洗涤 3 次,4%多聚甲醛固定,结晶紫染色,拍照。

1.9 划痕实验 各组细胞种植于 12 孔板中,待细胞孔中长达至 90%~100%左右,以直尺辅助划痕每孔 2 条线,随后 PBS 冲洗 2~3 遍,加入无血清培养基,于

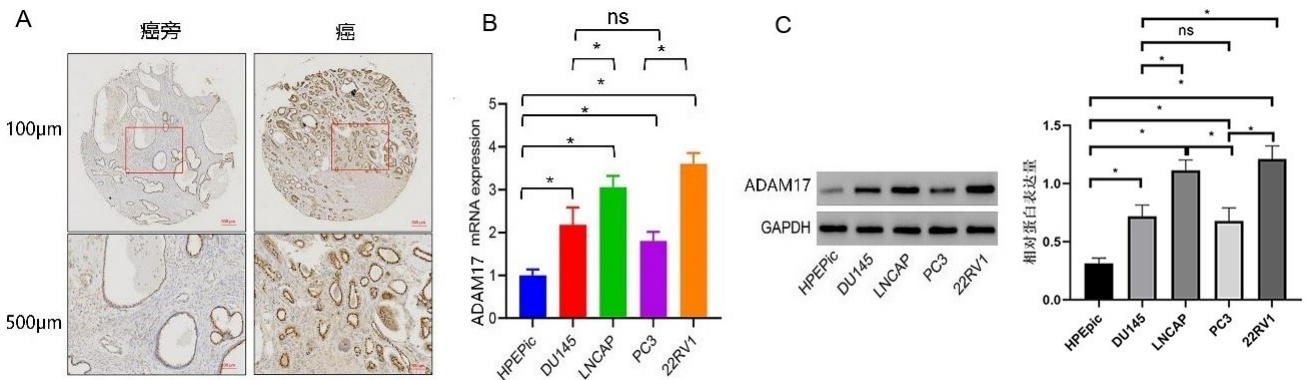
显微镜下拍照。待培养 36 h 后,重新利用 PBS 冲洗 2~3 遍后,再次于显微镜下拍照。

1.10 Western Blot 实验检测 取处于对数生长期的各组细胞,消化离心后,对于细胞沉淀,用含 EDTA 的 RIPA 裂解液(约 10 cm 培养皿细胞量加入 250 μ L),随后于 4 $^{\circ}$ C 低温离心机,以 12 000 r/min 转速离心 30 min,只吸取上清部分。使用 BCA 蛋白检测试剂盒测定蛋白浓度。待定量后,高温煮沸 5 min,并在 -20 $^{\circ}$ C 冰箱里冰冻 30 min。制作分离胶和浓缩胶,每个样品以 30 μ g 的浓度加入到浓缩胶泳道内,以电压 120 V 电泳 1 h 左右,随后取出分离胶,并以“三明治”结构将分离胶和聚偏氟乙烯(PVDF)膜夹入到转膜槽中。以 200 mA 电流强度转膜 2 h,随后 PBST 清洗 3 遍,用 5%脱脂牛奶包常温孵化 2 h,PVDF 膜与一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。与二抗在室温下孵育 1 h,然后用增强型化学发光试剂进行检测。并使用 Bio-Rad 成像系统进行成像。

1.11 数据统计 实验数据使用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布的,利用($\bar{x} \pm s$)表示。组间差异用独立 t 检验进行分析。两组以上利用单因素方差分析(ANOVA)进行分析,组间比较利用 q 检验。Western Blot 条带利用 ImageJ 检测灰度值。只有 $P < 0.05$ 才具备统计学意义。所有实验重复 3 次。

2 结果

2.1 ADAM17 在前列腺癌中高表达 免疫组化实验结果显示,相较于癌旁组织,ADAM17 在癌组织中高表达,见图 1A。RT-PCR 和 Western Blot 实验结果显示,相较于正常前列腺上皮 HPEpic 细胞,ADAM17 在 DU145、LNCAP、PC3 和 22RV1 细胞系中的表达上升,其中 LNCAP 和 22RV1 细胞表达最高,见图 1B、图 1C。

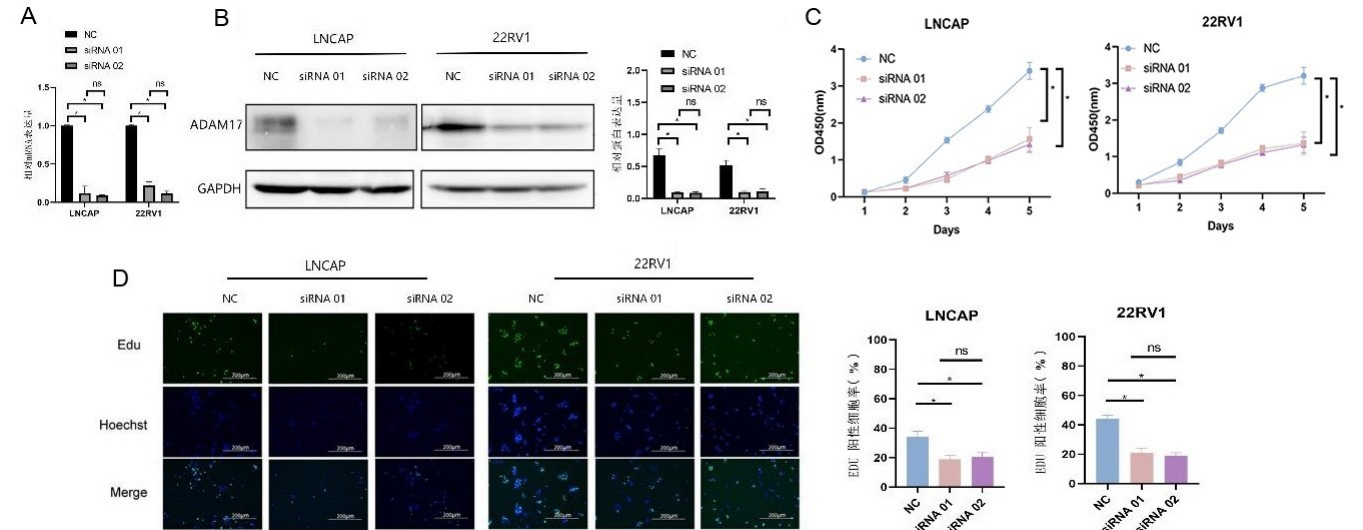


注:A为免疫组化检测 ADAM17 在癌组织中的表达情况(标尺:100 μ m 和 500 μ m,倍数: $\times 40$);B为 RT-PCR 结果;C为 Western Blot 检测 ADAM17 在前列腺癌细胞系中表达。ns: $P > 0.05$, * $P < 0.05$ 。

图 1 ADAM17 在前列腺癌中高表达

2.2 沉默 ADAM17 抑制前列腺癌的增殖 为进一步探索 ADAM17 对前列腺癌细胞增殖的影响,PCR 和 WB 检测沉默 ADAM17 在 LNCAP 和 22RV1 细胞系的载体构建效率,结果显示,相较于 NC 组,siRNA01

组和 siRNA02 组中 ADAM17 表达下降 ($P < 0.05$),见图 2A、图 2B。CCK-8 和 EDU 实验结果显示,相较于 NC 组,siRNA01 组和 siRNA02 组中的增殖效率下降 ($P < 0.05$),见图 2C、图 2D。

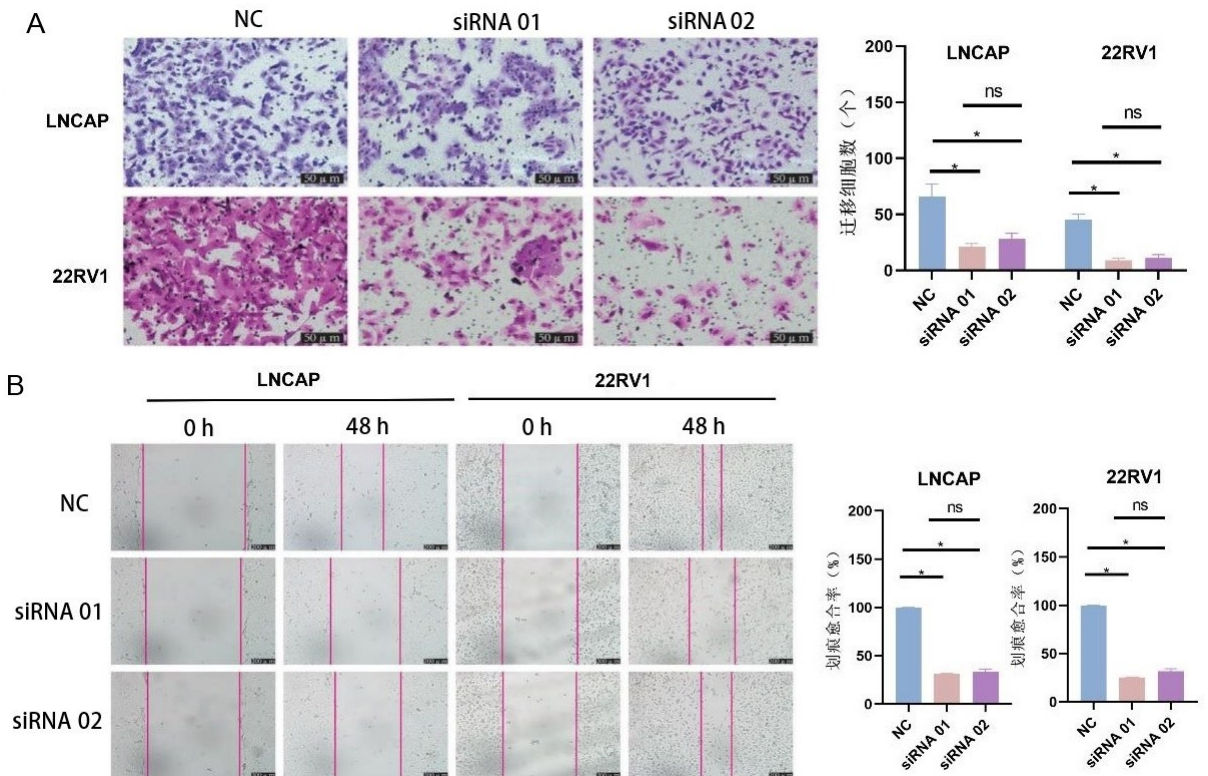


注: A、B 为 PCR 和 Western Blot 检测各组的 ADAM17 的表达;C 为 CCK-8 实验检测各组中的增殖情况;D 为 EDU 实验检测各组的增殖情况。ns: $P > 0.05$, * $P < 0.05$ 。

图 2 沉默 ADAM17 后抑制了前列腺癌细胞的增殖过程

2.3 沉默 ADAM17 后抑制前列腺癌细胞的转移过程 划痕实验结果显示,相较于 NC 组,siRNA01 组和 siRNA02 组中的迁移率下降 ($P < 0.05$),见图 3A。

迁移实验结果显示,相较于 NC 组,siRNA01 组和 siRNA02 组中的伤口愈合率下降 ($P < 0.05$),见图 3B。

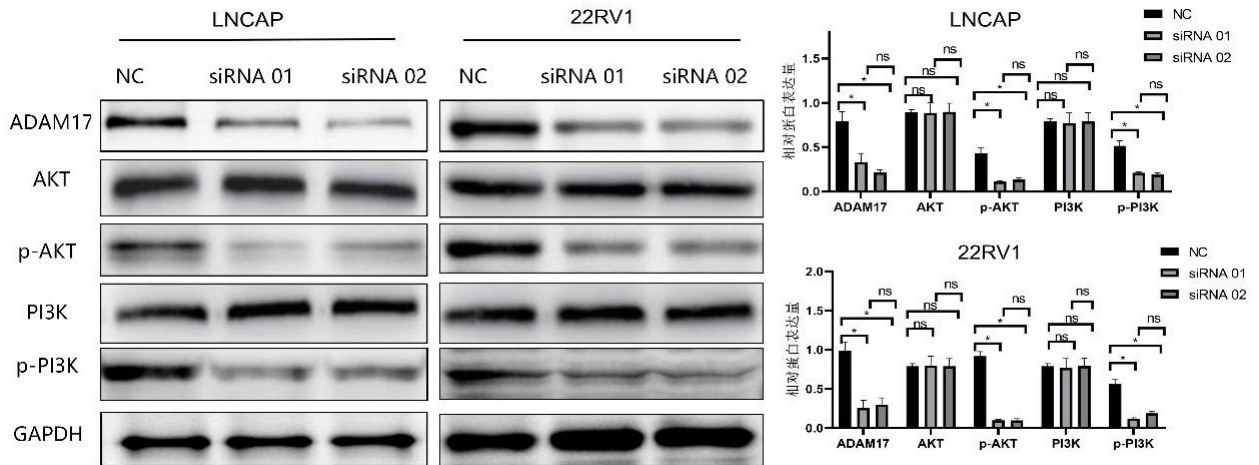


注: A 为迁移实验检测各组迁移率;B 为划痕实验检测各组转移情况。ns: $P > 0.05$, * $P < 0.05$ 。

图 3 沉默 ADAM17 后抑制了前列腺癌细胞的转移过程

2.4 沉默 ADAM17 后抑制 p-PI3K 和 p-AKT 的表达 WB 结果显示,相较于 NC 组,siRNA01 组和 siRNA02 组中的 p-AKT 和 p-PI3K 表达下降。而 PI3K

和 AKT 表达不变,且 PI3K/p-PI3K 和 AKT/p-AKT 的比值下降,见图 4。



注: ns: $P > 0.05$, * $P < 0.05$ 。

图 4 沉默 ADAM17 后抑制 p-PI3K 和 p-AKT 的表达

3 讨论

ADAM17 作为去整合素-金属蛋白酶(ADAM)能够介导多种膜分子的水解脱落,如黏附因子、细胞因子和生长因子等。这些脱落的分子在肿瘤细胞的黏附、凋亡、转移和增殖等过程中发挥关键作用^[8-9]。本研究显示 ADAM17 在前列腺癌组织及细胞系中高表达,通过沉默 ADAM17 的表达,发现前列腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力显著降低。已有研究发现 ADAM17 的上调能够促进癌症的转移过程^[8]。然而与本研究不一致的是,该研究聚焦于 ADAM17 在增殖和细胞周期进展过程中的作用,并没有讨论 ADAM17 在前列腺癌转移过程中的作用,而本研究通过沉默 ADAM17 后前列腺癌的转移能力下降,从机制上讨论 ADAM17 作为一种金属蛋白酶,不仅参与细胞外基质的降解,还通过剪切细胞因子受体、整合素和生长因子等对肿瘤微环境产生影响^[9]。同时金属蛋白酶能酶解活化多种表皮生长因子受体的配体,如转化生长因子(TGF- α)、白介素-6(IL-6)和双调蛋白(AREG)等,激活表皮生长因子受体相关信号通路,从而促进了癌细胞转移过程^[10-14]。

癌症增殖和转移通常是多分子的共同作用结果,在分子机制方面,沉默 ADAM17 后,PI3K/AKT 信号通路的相关蛋白表达水平显著下降。而 PI3K/AKT 信号通路是肿瘤细胞生长、存活、迁移等过程中的重要调控通路之一^[5,15]。既往文献中的研究表明 ADAM17 通过剪切生长因子受体,激活下游的 PI3K/AKT 信号通路,进而促进癌症细胞增殖和侵袭^[16-20]。但是 ADAM17 与 PI3K/AKT 信号轴通路在前列腺癌

中的作用机制报道较少,本研究填补了这一领域。然而本研究仍存在很多不足之处。首先,只局限于体外细胞水平简单验证了沉默 ADAM17 在前列腺癌中的功能,仍需要进一步挖掘 ADAM17 的详细分子机制。其次,临床样本收集过少,需要进一步完善临床样本的收集。最后,缺乏体内实验验证 ADAM17 调控 PI3K/AKT 信号通路。

综上所述,ADAM17 在前列腺癌的发生和发展中可能发挥着促进肿瘤侵袭迁移的关键作用,其通过 PI3K/AKT 信号通路的调控,促进细胞的增殖、侵袭和迁移。因此,ADAM17 不仅是前列腺癌的潜在生物标志物,还可能成为一种新的治疗靶点,为前列腺癌的治疗提供新的策略。

参考文献:

- [1] SEKHOACHA M, RIET K, MOTLOUNG P, et al. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches[J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5730.
- [2] TEO M Y, RATHKOPF D E, KANTOFF P. Treatment of advanced prostate cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2019, 70: 479-499.
- [3] MA Z K, GAO Y, LIU W, et al. CD82 Suppresses ADAM17-dependent e-cadherin cleavage and cell migration in prostate cancer[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 8899924.
- [4] QU G Y, ZHANG Y L, DUAN H T, et al. ARPC5 is transcriptionally activated by KLF4, and promotes cell migration and invasion in prostate cancer via up-regulating ADAM17; ARPC5 serves as an oncogene in prostate

- cancer[J]. *Apoptosis*,2023,28(5-6):783-795.
- [5] HASHEMI M,TAHERIAZAM A,DANEII P,et al. Targeting PI3K/Akt signaling in prostate cancer therapy[J]. *J Cell Commun Signal*,2023,17(3):423-443.
- [6] ZHU S,JIAO W H,XU Y L,et al. Palmitic acid inhibits prostate cancer cell proliferation and metastasis by suppressing the PI3K/Akt pathway[J]. *Life Sci*,2021,286:120046.
- [7] LI M X,CHE N,LIU X Z,et al. Dauricine regulates prostate cancer progression by inhibiting PI3K/AKT-dependent M2 polarization of macrophages[J]. *Biochem Pharmacol*,2023,217:115838.
- [8] LIN P,SUN X C,FENG T,et al. ADAM17 regulates prostate cancer cell proliferation through mediating cell cycle progression by EGFR/PI3K/AKT pathway[J]. *Mol Cell Biochem*,2012,359(1-2):235-243.
- [9] PAVLENKO E,CABRON A S,ARNOLD P,et al. Functional characterization of colon cancer-associated mutations in ADAM17: modifications in the pro-domain interfere with trafficking and maturation[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(9):2198.
- [10] GNOSA S P,PUIG BLASCO L,PIOTROWSKI K B,et al. ADAM17-mediated EGFR ligand shedding directs macrophage-promoted cancer cell invasion[J]. *JCI Insight*,2022,7(18):e155296.
- [11] 杨梦娇,袁浩,郑亚,等. ADAM17 在胃癌中的研究进展[J]. *协和医学杂志*,2024,15(2):375-381.
- [12] 伍宏亮,汪盛,陈志军,等. ER β 结合 TGFBR1 启动子序列促进前列腺癌细胞增殖和凋亡[J]. *右江民族医学院学报*,2024,46(4):474-479.
- [13] 杨帅博,唐玉红,周艳,等. 基于 PI3K/Akt、NF- κ B 信号通路探究黄精多糖对前列腺癌 PC-3 细胞裸鼠模型作用的研究[J/OL]. *海南医学院学报*,1-16[2024-10-22]. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20241021.003>.
- [14] 谭兵,郑小宇,谢小琴. 基质金属蛋白酶对前列腺癌作用的研究进展[J]. *现代医学*,2023,51(10):1501-1505.
- [15] ZOI V,KYRITSIS A P,GALANI V,et al. The role of curcumin in cancer: a focus on the PI3K/Akt pathway[J]. *Cancers (Basel)*,2024,16(8):1554.
- [16] KAO W H,CHIU K Y,TAI S C,et al. PI3K/Akt inhibition promotes AR activity and prostate cancer cell proliferation through p35-CDK5 modulation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2025,1871(2):167568.
- [17] CHEN S J,LIAO J X,LI J H,et al. GPC2 promotes prostate cancer progression via MDK-mediated activation of PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Funct Integr Genomics*,2024,24(4):127.
- [18] MENG X C,HU B S,HOSSAIN M M,et al. ADAM17-siRNA inhibits MCF-7 breast cancer through EGFR-PI3K-AKT activation[J]. *Int J Oncol*,2016,49(2):682-690.
- [19] SHIN D H,KIM S H,CHOI M,et al. Oncogenic KRAS promotes growth of lung cancer cells expressing SLC3A2-NRG1 fusion via ADAM17-mediated shedding of NRG1[J]. *Oncogene*,2022,41(2):280-292.
- [20] ADU-AMANKWAAH J,BUSHI A S,TAN R B,et al. Estradiol mitigates stress-induced cardiac injury and inflammation by downregulating ADAM17 via the GPER-1/PI3K signaling pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*,2023,80(9):246.

收稿日期:2024-12-28;修回日期:2025-03-20

(本文编辑 钟琳)

(上接第 380 页)

- [21] DENG S,DAI G,CHEN S,et al. Dexamethasone induces osteoblast apoptosis through ROS-PI3K/AKT/GSK3 β signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*,2019,110:602-608.
- [22] CHAN BK Y,ELMASRY M,FOROOTAN SS,et al. Pharmacological activation of Nrf2 enhances functional liver regeneration[J]. *Hepatology*,2021,74(2):973-986.
- [23] PADIYA R,CHOWDHURY D,BORKAR R,et al. Garlic attenuates cardiac oxidative stress *via* activation of PI3K/AKT/Nrf2-Keap1 pathway in fructose-fed diabetic rat[J]. *PLoS One*,2014,9(5):e94228.
- [24] BARRERA G,CUCCI MA,GRATTAROLA M,et al. Control of oxidative stress in cancer chemoresistance: spotlight on Nrf2 role[J]. *Antioxidants (Basel)*,2021,10(4):510.
- [25] CHECA J,ARAN JM. Reactive oxygen species: drivers of physiological and pathological processes[J]. *J Inflamm Res*,2020,13:1057-1073.
- [26] SU W Y,FAN M L,LI Y,et al. 20(S)-ginsenoside Rh1 alleviates T2DM induced liver injury via the Akt/FOXO1 pathway[J]. *Chin J Nat Med*,2022,20(9):669-678.
- [27] ZHU Y Y,YANG H X,DENG J J,et al. Ginsenoside Rg5 improves insulin resistance and mitochondrial biogenesis of liver via regulation of the Sirt1/PGC-1 α signaling pathway in db/db mice[J]. *J Agric Food Chem*,2021,69(30):8428-8439.

收稿日期:2025-04-14;修回日期:2025-05-03

(本文编辑 覃洪含)