

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2310100

论著·实验研究

## 不同浓度阿达帕林诱导SH-SY5Y细胞的分化及凋亡

刘娜娜<sup>1,2</sup> 张俊娇<sup>1,2</sup> 张樊<sup>1,2</sup> 吴聪英<sup>3</sup> 姜玉武<sup>1,2</sup>

(1.北京大学第一医院儿科, 北京 100034; 2.儿科遗传性疾病分子诊断与研究北京市重点实验室, 北京 100009; 3.北京中医药大学东直门医院针灸科, 北京 101121)

**[摘要]** **目的** 探讨不同浓度阿达帕林对人神经母细胞瘤细胞系SH-SY5Y细胞形态学及功能的影响, 以及诱导细胞分化及凋亡的作用。**方法** 将SH-SY5Y细胞分为对照组、低浓度(0.1 μM和1 μM)阿达帕林组、高浓度(10 μM)阿达帕林组。采用延时显微拍摄技术观察SH-SY5Y细胞形态学变化, 采用免疫荧光染色法检测神经元特异性标志物β-微管蛋白Ⅲ和成熟神经元标志物神经丝重链多肽表达, 采用多电极阵列记录SH-SY5Y细胞的电生理特征, 细胞凋亡检测试剂盒检测细胞凋亡情况。**结果** 低浓度阿达帕林促进SH-SY5Y细胞突起形成, 突起之间相互连接形成网络; 低浓度阿达帕林处理SH-SY5Y细胞可见自发性放电活动。与对照组比较, 1 μM阿达帕林组SH-SY5Y细胞β-微管蛋白Ⅲ和神经丝重链多肽表达升高, 高浓度阿达帕林组细胞凋亡水平升高( $P<0.05$ )。**结论** 低浓度阿达帕林可诱导SH-SY5Y细胞分化为成熟的功能性神经元, 高浓度阿达帕林可诱导SH-SY5Y细胞凋亡。  
[中国当代儿科杂志, 2024, 26(3): 282-288]

**[关键词]** 阿达帕林; 分化; 凋亡; SH-SY5Y细胞

### Different concentrations of adapalene induce differentiation and apoptosis of SH-SY5Y cells

LIU Na-Na, ZHANG Jun-Jiao, ZHANG Fan, WU Cong-Ying, JIANG Yu-Wu. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Jiang Y-W, Email: jiangyuwu@bjmu.edu.cn); Department of Acupuncture and Moxibustion, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 101121, China (Wu C-Y, Email: 421497055@qq.com)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of different concentrations of adapalene on the morphology and functions of neuroblastoma cell line SH-SY5Y, as well as its role in inducing cell differentiation and apoptosis.  
**Methods** SH-SY5Y cells were divided into control group, low concentration (0.1 μM and 1 μM) adapalene groups, and high concentration (10 μM) adapalene group. Time-lapse microscopy was used to observe the morphological changes of SH-SY5Y cells. Immunofluorescence staining was performed to detect the expression of neuronal specific marker βIII-tubulin and mature neuronal marker neurofilament heavy polypeptide (NFH). Multi-electrode array was used to record the electrophysiological features of SH-SY5Y cells. Cell apoptosis was evaluated using a cell apoptosis detection kit.  
**Results** Low concentrations of adapalene promoted the formation of neurite outgrowth in SH-SY5Y cells, with the neurites interconnected to form a network. Spontaneous discharge activity was observed in SH-SY5Y cells treated with low concentrations of adapalene. Compared to the control group, the expression of βIII-tubulin and NFH increased in the 1 μM adapalene group, while the level of cell apoptosis increased in the high concentration adapalene group ( $P<0.05$ ).  
**Conclusions** Low concentrations of adapalene can induce differentiation of SH-SY5Y cells into mature functional neurons, while high concentrations of adapalene can induce apoptosis in SH-SY5Y cells.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(3): 282-288]

**Key words:** Adapalene; Differentiation; Apoptosis; SH-SY5Y cell

[收稿日期] 2023-10-23; [接受日期] 2024-02-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81971211、U22A20339、82201311)。

[作者简介] 刘娜娜, 女, 博士, 助理研究员。

[通信作者] 姜玉武, 男, 教授, 主任医师, Email: jiangyuwu@bjmu.edu.cn; 吴聪英, 女, 主治医师, Email: 421497055@qq.com。

神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 是儿童时期最常见的颅外实体瘤, 主要见于婴幼儿, 约占儿童癌症相关死亡率的15%<sup>[1]</sup>。它是一种起源于神经嵴的发育性肿瘤<sup>[2]</sup>。NB预后差异较大, 可自行消退, 发展为良性神经节细胞瘤, 以及逐渐进展为难治性肿瘤<sup>[3]</sup>。促进肿瘤细胞分化及凋亡的分子可能为治疗NB的有效候选药物。

神经元分化是一个复杂的生物过程, 受多种信号通路调控, 包括转化生长因子- $\beta$ 信号通路<sup>[4]</sup>、SHH信号通路<sup>[5]</sup>、Wnt信号通路<sup>[6]</sup>、Notch信号通路<sup>[7]</sup>和RARs信号通路<sup>[8]</sup>等。神经元凋亡是神经元的程序性死亡, 是一种由基因决定的自我破坏过程。诱导肿瘤细胞凋亡有利于阻止肿瘤细胞的无限增殖, 能有效抑制肿瘤的发生与发展。明确神经元分化及肿瘤细胞凋亡的发生, 有利于神经系统疾病的治疗。

阿达帕林是一种人工合成的第三代维甲酸类药物, 目前主要用于普通型痤疮等皮肤病的外用治疗<sup>[9-10]</sup>。有研究表明, 阿达帕林可诱导黑色素瘤细胞 (A375和M14细胞)<sup>[11]</sup>和角质形成细胞 (HaCat细胞) 的增殖和凋亡<sup>[12]</sup>; 阿达帕林可抑制三阴性乳腺癌TNBC细胞的生长、集落形成和迁移<sup>[13-14]</sup>; 在结直肠癌细胞系中抑制肿瘤细胞增殖及诱导其凋亡<sup>[15]</sup>, 从而发挥抗肿瘤作用。然而, 该药物对NB和神经元发育的影响尚不明确。本研究旨在研究不同浓度阿达帕林对神经母细胞瘤细胞系SH-SY5Y的影响, 为阿达帕林可能用于治疗NB提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 SH-SY5Y细胞培养

SH-SY5Y细胞系由北京大学神经科学研究所王韵教授所赠。SH-SY5Y细胞用含10%胎牛血清 (Gibco, 美国) 和1%青霉素-链霉素溶液 (Gibco, 美国) 的DMEM/F12培养基 (Thermo Scientific, 美国), 培养于细胞培养皿中。置于37℃、5% CO<sub>2</sub>及95%湿度的培养箱 (Thermo Scientific, 美国) 中孵育。培养基每周更换2次。

### 1.2 阿达帕林处理

将培养皿中密度为70%~80%的SH-SY5Y细胞用0.25%胰蛋白酶 (Gibco, 美国) 室温消化30 s, 加入SH-SY5Y细胞培养基终止消化, 离心后取SH-SY5Y细胞沉淀, PBS洗涤3次后培养于新的培养

皿中。SH-SY5Y细胞传代后第2天, 采用3种不同浓度, 即0.1  $\mu$ M (低浓度)、1  $\mu$ M (低浓度)、10  $\mu$ M (高浓度) 阿达帕林 (Med Chem Express, 美国) 处理SH-SY5Y细胞。在阿达帕林处理后7 d内, 观察SH-SY5Y细胞的形态变化过程。细胞实验分为对照组和0.1  $\mu$ M、1  $\mu$ M、10  $\mu$ M阿达帕林组。

### 1.3 延时显微拍摄

采用延时显微拍摄技术观察各组SH-SY5Y细胞形态的动态变化。将SH-SY5Y细胞置于INU显微镜培养箱 (Tokai Hit, 日本) 中孵育, 设置该培养箱参数为37℃和5% CO<sub>2</sub>。使用CKX41倒置显微镜 (Olympus, 日本) 于第1、3、7天进行拍摄, 观察并记录同一区域SH-SY5Y细胞及其突起的形态变化情况。

### 1.4 免疫荧光染色

1  $\mu$ M阿达帕林处理SH-SY5Y细胞后, 用4%多聚甲醛固定20 min, 然后用0.3% Triton X-100处理15 min。用含3%牛血清白蛋白和0.1% Triton X-100的封闭液在室温下封闭1 h, 加入兔抗 $\beta$ -微管蛋白III ( $\beta$  III-tubulin; CST, 美国; 1:400) 和小鼠抗神经丝重链多肽 (neurofilament heavy polypeptide, NFH; CST, 美国; 1:400) 一抗, 4℃下过夜。PBS洗涤3次后, 加入Alexa Fluor 488 (Invitrogen, 美国; 1:500) 和Alexa Fluor 568 (Invitrogen, 美国; 1:500) 二抗, 室温下孵育1 h。在室温下用2  $\mu$ g/mL Hoechst 33258处理15 min以使细胞核染色, 于共聚焦显微镜 (Olympus, 日本) 下进行观察。实验独立重复4次。

### 1.5 多电极阵列记录

利用多电极阵列 (3Brain, 瑞士) 技术记录阿达帕林诱导SH-SY5Y细胞的自发放电活动。将未处理的SH-SY5Y细胞培养在多电极阵列CMOS芯片 (Plexon, 中国香港) 上, 用1  $\mu$ M阿达帕林进行处理后, 继续培养于CO<sub>2</sub>孵育箱中。予1  $\mu$ M阿达帕林处理4 d后进行自发放电活动监测, 每组于同一时间点均至少记录5 min, 使用BrainWave 4分析软件 (3Brain, 瑞士) 进行离线分析。实验独立重复3次。

### 1.6 细胞凋亡检测

将SH-SY5Y细胞培养于共聚焦显微镜皿内, 予10  $\mu$ M阿达帕林处理1 d, 按照磷脂结合蛋白Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒 (C1062L, 碧云天, 中国) 和活细胞半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶

(caspase)-3 活性与 Annexin V 细胞凋亡检测试剂盒 (C1077M, 碧云天, 中国) 说明书进行检测。Annexin V/碘化丙啶 (propidium iodide, PI) 双染为每皿细胞加入 195  $\mu\text{L}$  Annexin V-FITC 结合液、5  $\mu\text{L}$  Annexin V-FITC 和 10  $\mu\text{L}$  PI 染色液的混合液; caspase-3/Annexin V 双染为每皿细胞中加入 194  $\mu\text{L}$  Annexin V-mCherry 缓冲液、5  $\mu\text{L}$  Annexin V-mCherry 和 1  $\mu\text{L}$  GreenNuc<sup>TM</sup> caspase-3 Substrate (1 mM) 混合液。将上述混合液分别摇匀后于室温下避光孵育 20 min。随后于共聚焦显微镜下进行观察。实验均独立重复 5 次。

### 1.7 统计学分析

使用 GraphPad Prism 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。组间比较采用单因素方差分析。P

<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同浓度阿达帕林对 SH-SY5Y 细胞形态的影响

对照组 SH-SY5Y 细胞突起较少且短。给予 0.1  $\mu\text{M}$  阿达帕林处理后, SH-SY5Y 细胞被诱导形成较长突起, 且突起可见分支, 随培养时间延长, 突起之间可相互连接形成网络。1  $\mu\text{M}$  阿达帕林处理后, SH-SY5Y 细胞被诱导形成较长且分支状突起, 随培养时间延长, 突起之间也可相互连接形成网络。10  $\mu\text{M}$  阿达帕林处理后, 第 1 天 SH-SY5Y 细胞突起较长, 可见分支; 第 3、7 天 SH-SY5Y 细胞突起消失, 胞体呈球形。见图 1。

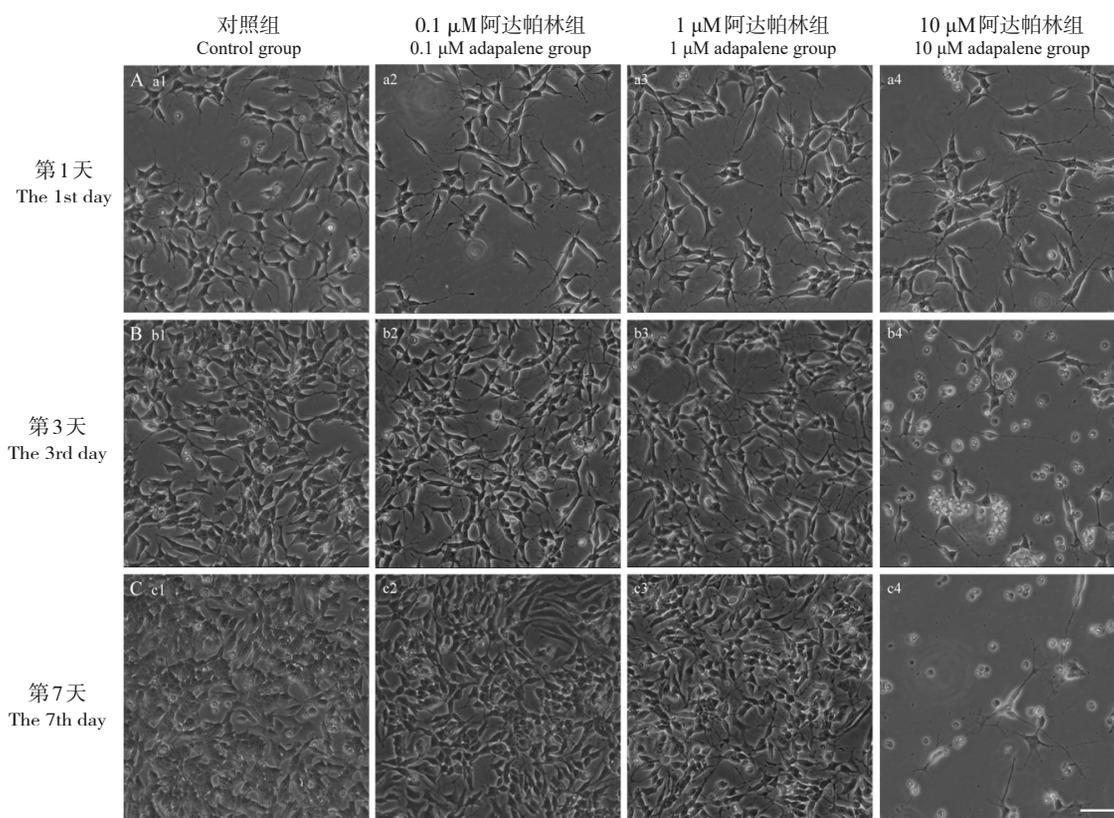


图 1 不同浓度阿达帕林处理第 1、3、7 天 SH-SY5Y 细胞形态变化 ( $\times 20$ ) 对照组细胞突起较少且短。不同浓度阿达帕林处理后, 0.1  $\mu\text{M}$ 、1  $\mu\text{M}$  阿达帕林组细胞突起较长, 可见分支; 随培养时间延长, 突起之间可相互连接形成网络。10  $\mu\text{M}$  阿达帕林组处理后第 1 天细胞突起较长, 可见分支; 第 3、7 天细胞突起消失, 胞体呈球形。

### 2.2 1 $\mu\text{M}$ 低浓度阿达帕林诱导 SH-SY5Y 细胞突起形成过程中的 $\beta$ III-tubulin 和 NFH 表达

与对照组相比, 1  $\mu\text{M}$  阿达帕林组 SH-SY5Y 细胞  $\beta$  III-tubulin 和 NFH 的相对荧光强度升高 (分别

为  $57.3 \pm 6.1$  vs  $65.4 \pm 3.5$ ,  $44.5 \pm 1.7$  vs  $65.5 \pm 13.3$ ;  $P < 0.05$ )。提示低浓度阿达帕林可诱导 SH-SY5Y 细胞突起形成, 即神经纤维的形成; 同时, 可诱导 SH-SY5Y 细胞向成熟神经元分化。

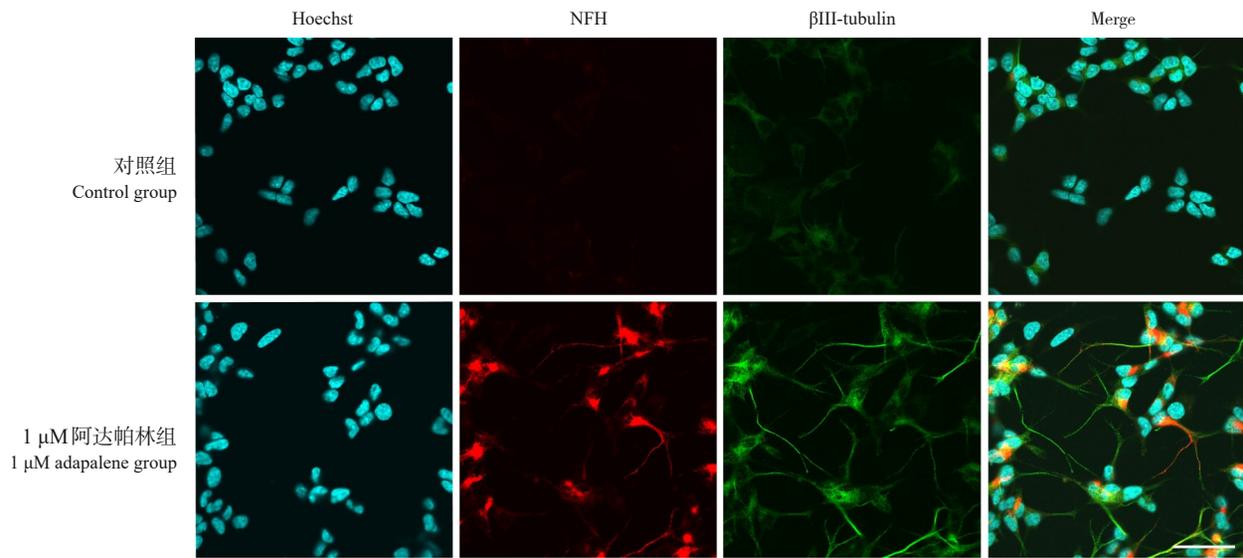


图2 1  $\mu\text{M}$ 阿达帕林处理4 d后SH-SY5Y细胞 $\beta$  III-tubulin及NFH表达(共聚焦显微镜,  $\times 60$ )  $\beta$  III-tubulin阳性表达为绿色荧光、NFH阳性表达为红色荧光。与对照组相比, 1  $\mu\text{M}$ 阿达帕林组 $\beta$  III-tubulin和NFH的相对荧光强度升高。

### 2.3 低浓度阿达帕林诱导SH-SY5Y细胞的功能变化

结果显示, 0.1  $\mu\text{M}$ 及1  $\mu\text{M}$ 低浓度阿达帕林处理SH-SY5Y细胞4 d后, 均可观察到自发电活动(图3); 对照组中未观察到自发电活动。提示低浓度阿达帕林可诱导SH-SY5Y细胞分化成为成熟的功能性神经元。

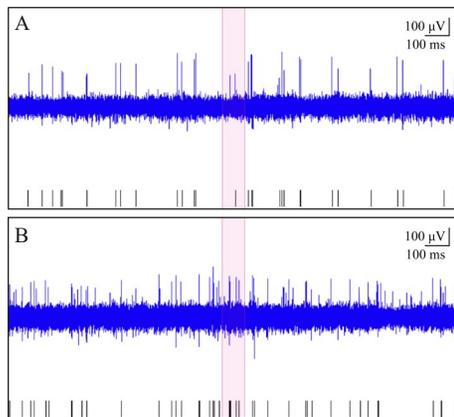


图3 低浓度阿达帕林处理SH-SY5Y细胞4 d后电活动的多电极阵列测定 0.1  $\mu\text{M}$  (A) 和1  $\mu\text{M}$  (B) 阿达帕林组可观察到自发电活动。

### 2.4 高浓度阿达帕林对SH-SY5Y细胞凋亡的影响

与对照组相比, 10  $\mu\text{M}$ 阿达帕林组 Annexin V和PI的相对荧光强度升高(分别为 $71.2 \pm 3.2$  vs  $96.3 \pm 19.5$ ,  $51.4 \pm 1.1$  vs  $56.4 \pm 2.5$ ;  $P < 0.05$ ), 而且可观察到 Annexin V和PI的部分共染现象。见图4。提示高浓度阿达帕林可诱导SH-SY5Y细胞的凋亡。

与对照组相比, 10  $\mu\text{M}$ 阿达帕林组 caspase 3和Annexin V的相对荧光强度升高(分别为 $51.6 \pm 4.9$  vs  $77.8 \pm 13.5$ ,  $65.4 \pm 3.5$  vs  $133.6 \pm 63.4$ ;  $P < 0.05$ ), 而且可观察到 caspase 3和Annexin V的部分共染现象。见图5。提示高浓度阿达帕林可诱导SH-SY5Y细胞凋亡, 这一凋亡作用可能由 caspase 途径介导。

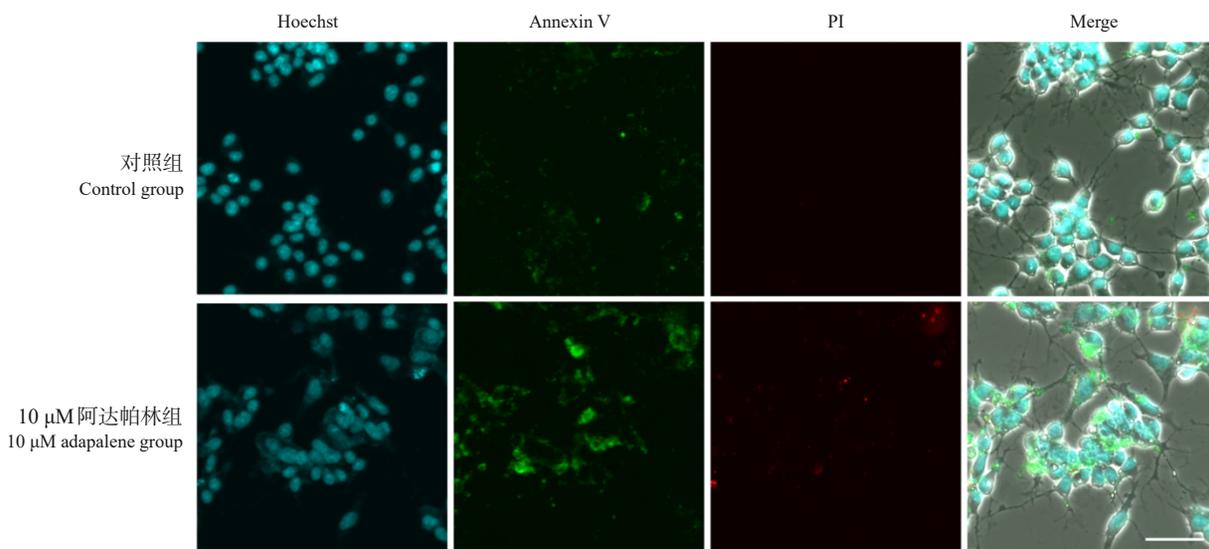


图 4 10  $\mu\text{M}$ 阿达帕林处理 1 d 后 SH-SY5Y 细胞的细胞凋亡情况 (共聚焦显微镜,  $\times 60$ ) Annexin V-FITC 为绿色荧光, PI 为红色荧光。与对照组相比, 10  $\mu\text{M}$ 阿达帕林组 Annexin V 和 PI 相对荧光强度升高。

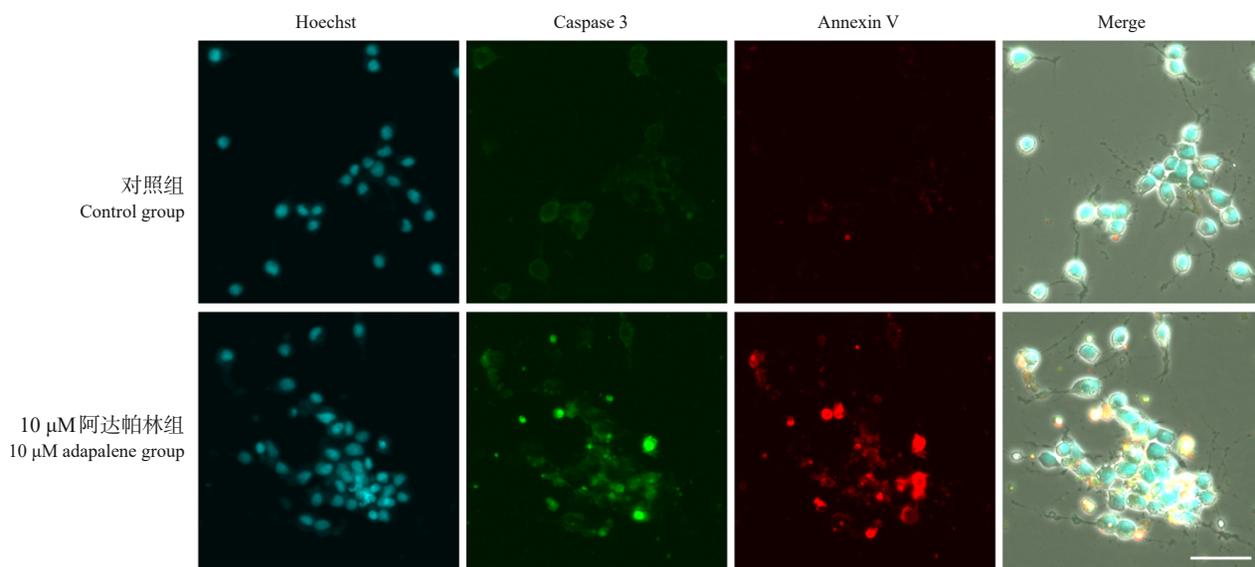


图 5 10  $\mu\text{M}$ 阿达帕林处理 1 d 后 SH-SY5Y 细胞中 caspase 3 活性和细胞凋亡情况 (共聚焦显微镜,  $\times 60$ ) 细胞内 caspase 3 活性高的凋亡细胞核呈绿色荧光, 凋亡细胞的细胞膜呈红色荧光。与对照组相比, 10  $\mu\text{M}$ 阿达帕林组 caspase 3 及 Annexin V 相对荧光强度升高。

### 3 讨论

SH-SY5Y 细胞是由人神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞经历克隆形成, 被广泛用于神经系统疾病研究<sup>[16-18]</sup>。未分化的 SH-SY5Y 细胞不完全具备神经元的特征, 而分化成熟的 SH-SY5Y 细胞可具备成熟神经元的特征, 如形态学上可见明显细胞突起, 功能上细胞兴奋性增强, 可通过添加多种化合物诱导 SH-SY5Y 细胞的分化<sup>[19]</sup>, 并可通过添加特定物质诱导其分化成特定类型神经元<sup>[20]</sup>。该细胞系

状态稳定且易于生长。

以往研究中, 维甲酸是维生素 A 活性代谢产物之一, 通常被用来将神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 细胞诱导分化为神经元<sup>[21]</sup>。本研究中, 使用阿达帕林研究其对 SH-SY5Y 细胞的诱导分化作用, 使用不同浓度阿达帕林处理 SH-SY5Y 细胞, 通过采用延时显微拍摄技术于不同时间点观察 SH-SY5Y 细胞形态, 结果提示低浓度阿达帕林可促进 SH-SY5Y 细胞的突起形成, 突起之间形成网络结构进而促进细胞之间的相互联系。由此可知, SH-

SH-SY5Y 细胞可被诱导分化为神经元样细胞, 可以观察到神经元样突起形成。为明确低浓度阿达帕林可诱导 SH-SY5Y 细胞成神经元, 本研究通过免疫荧光观察神经元特异性标志物  $\beta$  III-tubulin 和成熟神经元标志物 NFH 的表达情况。结果表明, 低浓度阿达帕林组 SH-SY5Y 细胞  $\beta$  III-tubulin 和 NFH 表达高于对照组。NFH 具有稳定神经元轴突的作用, 常作为成熟神经元的重要标志物。以上提示, 低浓度阿达帕林可诱导 SH-SY5Y 细胞分化为成熟神经元。为了明确低浓度阿达帕林诱导分化的成熟神经元功能, 本研究采用多电极阵列技术对诱导分化后的 SH-SY5Y 细胞进行电生理记录, 观察到低浓度阿达帕林诱导分化后的 SH-SY5Y 细胞有自发放电活动, 提示低浓度阿达帕林可诱导 SH-SY5Y 细胞成为成熟的功能性神经元。这与以往研究中使用 AM580 诱导 SH-SY5Y 细胞分化为有功能的成熟神经元的结果一致<sup>[19]</sup>。

促进肿瘤细胞凋亡是大多数抗肿瘤药物发挥药效的重要机制。既往研究证实, 随培养时间延长, 不同浓度阿达帕林 (2.5  $\mu$ M、5  $\mu$ M、10  $\mu$ M) 可抑制黑色素瘤 A375 和 M14 细胞的集落形成, 通过抑制 DNA 修复进而引发细胞显著的 S 期阻滞和凋亡<sup>[11]</sup>; 另有研究表明, 不同浓度阿达帕林 (2  $\mu$ M、4  $\mu$ M、6  $\mu$ M) 可抑制 HaCat 细胞的克隆形成, 引起细胞 S 期阻滞和凋亡, 这一机制可能使阿达帕林用于表皮增生性疾病的治疗<sup>[12]</sup>。在本研究中, 为了明确高浓度阿达帕林对 SH-SY5Y 细胞的影响, 阿达帕林处理浓度升至 10  $\mu$ M, 发现 SH-SY5Y 细胞突起逐渐消失, 胞体逐渐回缩成球形, 随培养时间延长, 上述现象逐渐明显。为了进一步明确高浓度阿达帕林对 SH-SY5Y 细胞凋亡的影响, 通过检测细胞凋亡标志物, 结果表明, 高浓度阿达帕林组 SH-SY5Y 细胞表达神经元早期凋亡标志物磷脂结合蛋白 Annexin V、晚期凋亡及坏死标志物 PI 以及神经元凋亡标记物 caspase 3 均高于对照组。以上表明, 高浓度阿达帕林可以诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡。

综上所述, 本研究发现低浓度和高浓度阿达帕林对 SH-SY5Y 细胞分别具有诱导分化为成熟的功能性神经元和诱导凋亡的作用。为 NB 的临床有效药物治疗提供实验依据。

作者贡献声明: 刘娜娜负责 SH-SY5Y 细胞多电极阵列检测细胞放电实验及细胞凋亡检测实验、

实验数据分析、文章撰写和修改; 张俊娇负责 SH-SY5Y 细胞的培养及形态学观察实验; 张樊负责 SH-SY5Y 细胞的培养及不同浓度药物处理; 吴聪英老师提供实验技术支持, 帮助进行数据分析和统计, 修订文章初稿; 姜玉武教授提供基金支持, 负责课题的设计、指导和监督, 并在实验过程中提供宝贵的专业意见。

利益冲突声明: 所有作者声明不存在利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] Zafar A, Wang W, Liu G, et al. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: progress and challenges[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 961-1021. PMID: 33155698. PMCID: PMC7906923. DOI: 10.1002/med.21750.
- [2] Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 49-63. PMID: 25386934. PMCID: PMC4418018. DOI: 10.1146/annurev-med-011514-023121.
- [3] Qin H, Yang S, Cai S, et al. Clinical characteristics and risk factors of 47 cases with ruptured neuroblastoma in children[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 243. PMID: 32293329. PMCID: PMC7092550. DOI: 10.1186/s12885-020-06720-9.
- [4] Fjodorova M, Noakes Z, Li M. A role for TGF $\beta$  signalling in medium spiny neuron differentiation of human pluripotent stem cells[J]. *Neuronal Signal*, 2020, 4(2): NS20200004. PMID: 32714602. PMCID: PMC7373249. DOI: 10.1042/NS20200004.
- [5] Lin YL, Lin YW, Nhieu J, et al. Sonic hedgehog-Gli1 signaling and cellular retinoic acid binding protein 1 gene regulation in motor neuron differentiation and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4125. PMID: 32527063. PMCID: PMC7312406. DOI: 10.3390/ijms21114125.
- [6] De Gregorio R, Pulcrano S, De Sanctis C, et al. miR-34b/c regulates Wnt1 and enhances mesencephalic dopaminergic neuron differentiation[J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 10(4): 1237-1250. PMID: 29526736. PMCID: PMC5998209. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.02.006.
- [7] Ben-Shushan E, Feldman E, Reubinoff BE. Notch signaling regulates motor neuron differentiation of human embryonic stem cells[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(2): 403-415. PMID: 25335858. DOI: 10.1002/stem.1873.
- [8] Girardi CS, Rostirolla DC, Lini FJM, et al. Nuclear RXR $\alpha$  and RXR $\beta$  receptors exert distinct and opposite effects on RA-mediated neuroblastoma differentiation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(3): 317-328. PMID: 30529222. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.11.014.
- [9] Arooj A, Rehman AU, Iqbal M, et al. Development of adapalene loaded liposome based gel for acne[J]. *Gels*, 2023, 9(2): 135. PMID: 36826305. PMCID: PMC9956198.

- DOI: 10.3390/gels9020135.
- [10] Jain AK, Jain A, Garg NK, et al. Adapalene loaded solid lipid nanoparticles gel: an effective approach for acne treatment[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 121: 222-229. PMID: 25016424. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2014.05.041.
- [11] Li H, Wang C, Li L, et al. Adapalene suppressed the proliferation of melanoma cells by S-phase arrest and subsequent apoptosis via induction of DNA damage[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 851: 174-185. PMID: 30836068. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.03.004.
- [12] Wang C, Li H, Ma P, et al. The third-generation retinoid adapalene triggered DNA damage to induce S-phase arrest in HaCat cells[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2020, 34(3): 380-388. PMID: 31808972. DOI: 10.1111/fcp.12527.
- [13] Mehraj U, Mir IA, Hussain MU, et al. Adapalene and doxorubicin synergistically promote apoptosis of TNBC cells by hyperactivation of the ERK1/2 pathway through ROS induction[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 938052. PMID: 35875119. PMCID: PMC9298514. DOI: 10.3389/fonc.2022.938052.
- [14] Mehraj U, Wani NA, Hamid A, et al. Adapalene inhibits the growth of triple-negative breast cancer cells by S-phase arrest and potentiates the antitumor efficacy of GDC-0941[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 958443. PMID: 36003501. PMCID: PMC9393306. DOI: 10.3389/fphar.2022.958443.
- [15] Ocker M, Herold C, Ganslmayer M, et al. The synthetic retinoid adapalene inhibits proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells *in vitro*[J]. *Int J Cancer*, 2003, 107(3): 453-459. PMID: 14506747. DOI: 10.1002/ijc.11410.
- [16] Xicoy H, Wieringa B, Martens GJ. The SH-SY5Y cell line in Parkinson's disease research: a systematic review[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 10. PMID: 28118852. PMCID: PMC5259880. DOI: 10.1186/s13024-017-0149-0.
- [17] Ioghen OC, Ceafalan LC, Popescu BO. SH-SY5Y cell line *in vitro* models for parkinson disease research-old practice for new trends[J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(1): 20. PMID: 36722247. DOI: 10.31083/j.jin2201020.
- [18] Xie HR, Hu LS, Li GY. SH-SY5Y human neuroblastoma cell line: *in vitro* cell model of dopaminergic neurons in Parkinson's disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(8): 1086-1092. PMID: 20497720.
- [19] Cai A, Lin Z, Liu N, et al. Neuroblastoma SH-SY5Y cell differentiation to mature neuron by AM580 treatment[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(12): 3723-3732. PMID: 36066699. PMCID: PMC9718880. DOI: 10.1007/s11064-022-03730-w.
- [20] Martin ER, Gandawijaya J, Oguro-Ando A. A novel method for generating glutamatergic SH-SY5Y neuron-like cells utilizing B-27 supplement[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 943627. PMID: 36339621. PMCID: PMC9630362. DOI: 10.3389/fphar.2022.943627.
- [21] Zhang T, Gygi SP, Paulo JA. Temporal proteomic profiling of SH-SY5Y differentiation with retinoic acid using FAIMS and real-time searching[J]. *J Proteome Res*, 2021, 20(1): 704-714. PMID: 33054241. PMCID: PMC8210949. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00614.
- (本文编辑: 杨丹)
- (版权所有©2024中国当代儿科杂志)