

本文引用: 唐紫云, 李敏瑞, 张成桂, 等. 人参皂苷 Rg1 联合阿霉素对 K562/ADR 细胞增殖及耐药的影响[J]. 医学研究与教育, 2023, 40(1): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2023.01.001.

· 基础医学 ·

人参皂苷 Rg1 联合阿霉素对 K562/ADR 细胞增殖及耐药的影响

唐紫云¹, 李敏瑞¹, 张成桂², 刘衡³, 周玥¹

(1. 大理大学组织学与胚胎学教研室, 云南 大理 671000; 2. 云南省昆虫生物医药研发重点实验室, 云南 大理 671000; 3. 药用特种昆虫开发国家地方联合工程研究中心, 云南 大理 671000)

摘要: 目的 探究人参皂苷 Rg1 对人慢性髓细胞白血病耐阿霉素 (adriamycin, ADR) 细胞 K562/ADR 增殖的影响及其对 K562/ADR 细胞的耐药逆转作用。方法 CCK-8 法检测不同浓度的人参皂苷 Rg1 对 K562/ADR 细胞增殖的影响; CCK-8 法检测人参皂苷 Rg1 与 ADR 联用对 K562/ADR 细胞增殖的影响, 计算半数抑制浓度 (IC_{50}) 和逆转倍数; 集落形成实验检测人参皂苷 Rg1 联合 ADR 对 K562/ADR 细胞集落形成能力的影响; 流式细胞术检测人参皂苷 Rg1 联合 ADR 对 K562/ADR 细胞周期的影响。结果 与对照组相比, 各浓度和作用时间的人参皂苷 Rg1 均可抑制 K562/ADR 细胞增殖 ($P < 0.001$), 当人参皂苷 Rg1 浓度为 $120 \mu\text{g/mL}$, 作用时间为 48 h 时, 细胞增殖抑制率最高 ($P < 0.05$); 与单用 ADR 相比, 人参皂苷 Rg1 联合 ADR 作用 48 h 后, K562/ADR 细胞 IC_{50} 值明显下降 ($P < 0.05$), 人参皂苷 Rg1 对 K562/ADR 细胞的耐药逆转倍数为 2.34; 与对照组和 ADR 或人参皂苷 Rg1 单药作用相比, 人参皂苷 Rg1 联合 ADR 作用能明显抑制 K562/ADR 细胞集落形成 ($P < 0.05$); 与 ADR 或人参皂苷 Rg1 单药作用相比, 人参皂苷 Rg1 联合 ADR 作用可以将细胞周期阻滞在 G_0/G_1 期。结论 人参皂苷 Rg1 联合 ADR 能明显抑制 K562/ADR 细胞增殖并逆转 K562/ADR 细胞对 ADR 的耐药性, 这可能与细胞周期阻滞于 G_0/G_1 期有关。

关键词: 人参皂苷 Rg1; 阿霉素; K562/ADR 细胞; 细胞周期; 耐药

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2023.01.001

中图分类号: R733.72

文献标志码: A

文章编号: 1674-490X(2023)01-0001-09

Effect of ginsenoside Rg1 combined with adriamycin on proliferation and drug resistance of K562/ADR cells

TANG Ziyun¹, LI Minrui¹, ZHANG Chenggui², LIU Heng³, ZHOU Yue¹

(1. Department of Histology and Embryology, Dali University, Dali 671000, China; 2. Key Laboratory of Insect Biomedical Research and Development, Dali 671000, China; 3. National Local Joint Engineering Research Center for Pharmaceutical Special Insect Development, Dali 671000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of ginsenoside Rg1 on the proliferation of adriamycin (ADR) - resistant K562/ADR cells in human chronic myeloid leukemia (CML) and its reversal of drug resistance in K562/ADR cells. **Methods** CCK-8 assay was used to detect the effects of different concentrations of ginsenoside Rg1 on the proliferation of K562/ADR cells. CCK-8 assay was used to detect the effects of ginsenoside Rg1 combined

收稿日期: 2022-12-12

基金项目: 国家自然科学基金-地区项目 (81860038, 81660731); 国家自然科学基金-面上项目 (81873103)

第一作者: 唐紫云 (1996—), 女, 云南昆明人, 在读硕士, 主要从事中药药理学研究。E-mail: 1597345218@qq.com

通信作者: 周玥 (1979—), 女, 云南大理人, 教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事中药药理学研究。

E-mail: zhouyue_120@sina.com

with ADR on the proliferation of K562/ADR cells, and the half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) and reversal fold were calculated. Colony formation assay was used to detect the effects of ginsenoside Rg1 combined with ADR on the colony formation ability of K562/ADR cells. Flow cytometry was used to detect the effects of ginsenoside Rg1 combined with ADR on the cell cycle of K562/ADR cells. **Results** Compared with the control group, the proliferation inhibition rate of K562/ADR cells treated with 120 $\mu\text{g/ml}$ ginsenoside Rg1 for 48 h was significantly increased ($P<0.001$). Compared with the ADR alone group, the IC_{50} value of ginsenoside Rg1 combined with ADR for 48 h decreased significantly in K562/ADR cells ($P<0.05$), and the fold reversal of ginsenoside Rg1 resistance to K562/ADR cells was 2.34. Compared with the control group and ADR or ginsenoside Rg1 alone group, ginsenoside Rg1 combined with ADR could significantly inhibit K562/ADR cell colony formation ($P<0.05$). Compared with the ADR or ginsenoside Rg1 alone group, ginsenoside Rg1 combined with ADR could arrest the cell cycle in G_0/G_1 phase. **Conclusion** Ginsenoside Rg1 combined with ADR can significantly inhibit the proliferation of K562/ADR cells and reverse the resistance of K562/ADR cells to ADR, which may be related to the cell cycle arrest in G_0/G_1 phase.

Key words: ginsenoside Rg1; adriamycin; K562/ADR cells; cell cycle; drug resistance

慢性髓细胞白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 是起源于造血干细胞的恶性克隆性增殖的血液系统肿瘤, 以骨髓和外周血中髓系细胞增殖、费城染色体 (Ph) 和 BCR-ABL 融合基因阳性为主要特征^[1]。目前针对 CML 的治疗主要以化疗和骨髓移植为主, 但是随着 CML 病程的进展其化疗耐药性也随之增加, 化疗失败成为 CML 高病死率的关键因素^[2]。研究显示, 中药及其衍生物联合化疗药物可有效提高白血病耐药细胞对化疗药物的敏感性^[3]。因此, 寻找有效的耐药逆转剂, 增强耐药细胞对化疗药物的敏感性具有重要的研究意义。人参是中国的传统名药材之一, 早在几千年前就可以医治多种疾病, 有“百草之王”之称。人参具有广泛的临床药用价值, 其抗肿瘤的主要活性成分是人参皂苷。目前, 人参皂苷 Rg1 的研究多集中于敏感细胞系, 已有研究表明, 人参皂苷 Rg1 可以抑制鼻咽癌细胞 CNE-2 增殖、侵袭和迁移能力, 并诱导其凋亡^[4]。人参皂苷 Rg1 可抑制 K562 细胞增殖并诱导其凋亡^[5]。人参皂苷 Rg1 还具有抗感染、抗肿瘤和延缓脑衰老等作用^[6-8]。本课题组前期实验发现, 人参皂苷 Rg1 可以抑制 K562 细胞增殖, 阻滞细胞周期于 G_0/G_1 期, 并基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导其衰老^[9-10], 但人参皂苷 Rg1 对耐阿霉素 (adriamycin, ADR) 细胞 K562/ADR 的影响尚未见报道。本实验选择人 CML 耐 ADR 细胞 K562/ADR 为实验对象, 探究人参皂苷 Rg1 对 K562/ADR 细胞的增殖抑制及逆转作用, 为白血病的临床治疗提供实验依据。

1 材料和仪器

1.1 实验材料与试剂

人慢性髓系白血病细胞株 K562 细胞购于齐氏生物科技有限公司; 人慢性髓系白血病耐 ADR 细胞株 K562/ADR 细胞购于上海瑾原生物科技有限公司; 人参皂苷 Rg1 (普瑞法科技开发有限公司, 商品号 10607, 批号 22427-39-0); 阿霉素 (瑾原生物科技有限公司, 商品号 6585, 批号 23214-92-8); RPMI1640 培养基 (美仑生物科技有限公司, 商品号 MA0215, 批号 MA0215-Oct-14G); 胎牛血清 (FBS, 普诺赛生物, 商品号 164210-50, 批号 SA220126); CCK-8 试剂盒 (碧云天生物科技公司, 商

品号 C0042, 批号 031521211214); PBS 磷酸盐缓冲液 (索莱宝, 商品号 P1010, 批号 20210201)。

1.2 实验仪器

低速台式离心机 (安徽中科中佳科学仪器有限公司, 型号 SC-3610); 立式压力蒸汽灭菌器 (上海博迅医疗生物仪器公司, 型号 YXQ-50S1); 生物安全柜 (苏州安泰空气技术有限公司, 型号 BSC-1301 II A2); 二氧化碳培养箱 (赛默飞, 型号 371); 倒置显微镜 (Motic 公司, 型号 AE31); 多功能酶标仪 (Bio-Rad 公司, 型号 iMARK); 电热恒温水浴箱 (上海恒科生物有限公司, 型号 HWS24); 流式细胞仪 (Beckman 公司, 型号 CytoFLEX)。

2 实验方法

2.1 K562 和 K562/ADR 细胞培养

K562 及 K562/ADR 细胞均用配制好的含 10% FBS 和 1%青链霉素的 RPMI1640 完全培养基常规培养, 培养条件为 37 ℃、5% CO₂、湿度饱和的环境, 1~2 d 换液传代。K562/ADR 细胞在培养过程中需加入 ADR 以维持其耐药性, ADR 终浓度为 1 μg/mL, 实验开始前 1 周更换为不含药培养基培养。

2.2 CCK-8 法检测人参皂苷 Rg1 对 K562/ADR 细胞增殖的影响

选取对数生长期的 K562/ADR 细胞, 1 000 r/min 离心 5 min, 台盼蓝染色, 计数板计数。按细胞量 1×10^4 /孔接种于 96 孔板, 每孔 100 μL。实验分为实验组、细胞对照组和试剂对照组, 实验组人参皂苷 Rg1 浓度梯度为 80、100、120、140、160、180 μg/mL; 细胞对照组不加任何药物培养, 仅含 K562/ADR 细胞; 试剂对照组仅含培养基和药物, 不含细胞。每组设 3 个复孔。于培养箱分别培养 24 h 和 48 h 后, 每孔加入 10 μL CCK-8 液, 继续于培养箱培养 4 h。酶标仪检测 450 nm 处各孔的吸光度值, 计算细胞增殖抑制率。细胞增殖抑制率 = $1 - [(As - Ab) / (Ac - Ab)] \times 100\%$ 。其中, As 为实验孔吸光度 (含细胞、培养基、CCK-8 溶液和药物溶液); Ac 为细胞对照孔吸光度 (含细胞、培养基、CCK-8 溶液, 不含药物); Ab 为试剂对照孔吸光度 (含培养基、CCK-8 溶液、药物, 不含细胞)。

2.3 CCK-8 法检测人参皂苷 Rg1 对 K562/ADR 细胞的逆转作用

选取对数生长期的 K562/ADR 细胞, 1 000 r/min 离心 5 min, 台盼蓝染色, 计数板计数。按细胞量 1×10^4 /孔接种于 96 孔板, 每孔 100 μL。实验分组: K562/ADR 细胞对照组、ADR 实验组和 ADR+Rg1 实验组, 另设试剂对照组。K562/ADR 细胞对照组为不加任何药物培养, 仅有 K562/ADR 细胞; ADR 实验组加入 ADR 终浓度梯度为 2、4、8、16、32 μmol/L; ADR+Rg1 实验组在 ADR 实验组基础上每孔加 120 μg/mL 的人参皂苷 Rg1。每组设 3 个复孔, 放于培养箱培养 48 h。每孔加入 10 μL CCK-8 液, 继续放于培养箱培养 4 h。酶标仪检测 450 nm 处各孔的吸光度值, 利用 GraphPad Prism 8.0 软件求出 IC₅₀ 值, 计算逆转倍数。逆转倍数 = ADR 实验组 IC₅₀ 值/ADR+Rg1 实验组 IC₅₀ 值。

2.4 细胞集落形成实验

分别收集 K562 细胞、K562/ADR 细胞、1 μmol/L ADR 作用 48 h 的 K562/ADR 细胞、120 μg/mL 人参皂苷 Rg1 作用 48 h 的 K562/ADR 细胞、1 μmol/L ADR 联合 120 μg/mL 人参皂苷 Rg1 作用 48 h 的 K562/ADR 细胞, 1 000 r/min 离心 5 min, 台盼蓝染色, 计数板计数。按细胞量 500 个/孔接种于 12 孔板, 每孔 500 μL, 放于 37 ℃、5% CO₂、湿度饱和的培养箱中培养 7 d 后计算集落形成率。细胞集落形成率 (%) = 平均细胞集落数/每孔中加入的细胞数 $\times 100\%$, 以大于 50 个细胞的聚合为 1 个细胞集落。实验重复 3 次。

2.5 流式细胞术检测细胞周期

分别收集 K562 细胞、K562/ADR 细胞、1 $\mu\text{mol/L}$ ADR 作用 48 h 的 K562/ADR 细胞、120 $\mu\text{g/mL}$ 人参皂苷 Rg1 作用 48 h 的 K562/ADR 细胞、1 $\mu\text{mol/L}$ ADR 联合 120 $\mu\text{g/mL}$ 人参皂苷 Rg1 作用 48 h 的 K562/ADR 细胞，1 000 r/min 离心 5 min，沉淀 70%乙醇固定后的细胞，预冷的 PBS 洗涤，碘化丙啶染色，重悬细胞沉淀，37 $^{\circ}\text{C}$ 避光温浴 30 min，用流式细胞仪在激发波长 488 nm 波长处检测红色荧光，同时检测光散射情况。

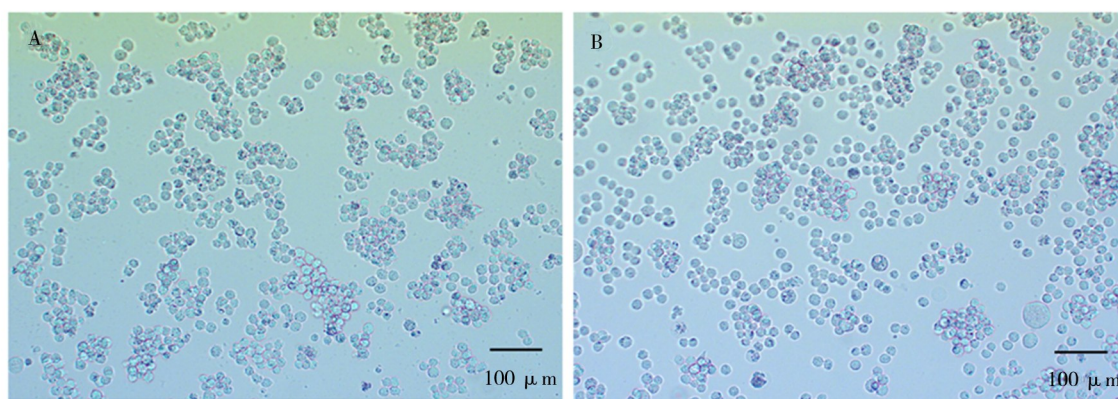
2.6 统计学分析

实验结果采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行处理，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间均值比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 Tukey 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 K562 和 K562/ADR 细胞形态比较

K562 和 K562/ADR 细胞于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 、湿度饱和的培养箱中培养 48 h，倒置显微镜下观察细胞形态，K562 和 K562/ADR 细胞均为淋巴母细胞样，圆形，聚团悬浮生长，形态相似，无明显差异（图 1）。



A K562; B K562/ADR

图1 K562 细胞和 K562/ADR 细胞形态比较 (100 \times)

3.2 人参皂苷 Rg1 对 K562/ADR 细胞增殖的影响

不同浓度的人参皂苷 Rg1 分别作用于 K562/ADR 细胞 24 h 和 48 h 后，与对照组相比，细胞增殖抑制率明显升高 ($P < 0.001$)；人参皂苷 Rg1 浓度为 120 $\mu\text{g/mL}$ ，作用时间为 48 h 时，细胞抑制率最高，为 $(20.04 \pm 0.01)\%$ ($P < 0.05$)，后续实验人参皂苷 Rg1 采用该浓度和作用时间，见表 1。

3.3 人参皂苷 Rg1 对 K562/ADR 细胞的逆转作用

ADR 对 K562/ADR 细胞的 IC_{50} 为 1.38 $\mu\text{mol/L}$ ，与 120 $\mu\text{g/mL}$ 的人参皂苷 Rg1 联合作用后 IC_{50} 为 0.59 $\mu\text{mol/L}$ ，逆转倍数为 2.34 ($P < 0.05$)，表明人参皂苷 Rg1 能部分逆转 K562/ADR 细胞对 ADR 的耐药性（图 2）。

表 1 人参皂苷 Rg1 对 K562/ADR 细胞增殖的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)			
组别	剂量/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	细胞增殖抑制率/%	
		24 h	48 h
对照组	0	—	—
	80	11.02±0.01 ^{ab}	14.31±0.01 ^{ab}
人参皂苷 Rg1 组	100	16.26±0.02 ^a	13.56±0.02 ^{ab}
	120	17.31±0.01 ^a	20.04±0.01 ^a
	140	11.72±0.02 ^{ab}	15.06±0.02 ^{ab}
	160	13.11±0.01 ^{ab}	14.96±0.03 ^{ab}
	180	12.05±0.01 ^{ab}	15.17±0.01 ^{ab}
<i>F</i>		52.170	32.190
<i>P</i>		<0.000 1	<0.000 1

与对照组比较,^a $P<0.001$; 同时间与 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 人参皂苷 Rg1 组比较,^b $P<0.05$

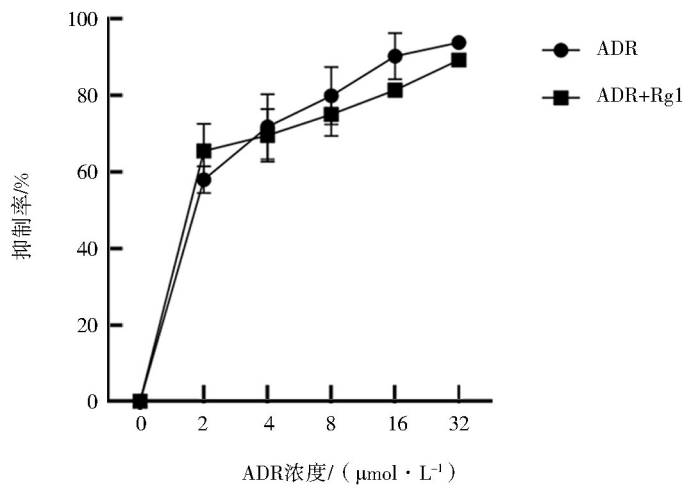


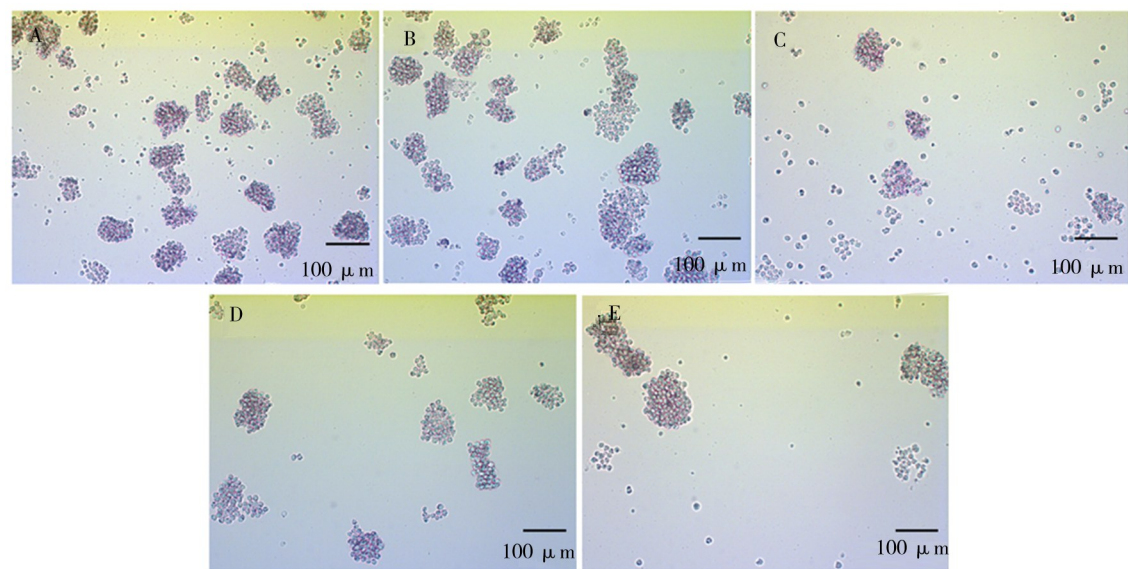
图 2 人参皂苷 Rg1 联合不同浓度 ADR 对 K562/ADR 细胞增殖的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

3.4 人参皂苷 Rg1 联合 ADR 对 K562/ADR 细胞集落形成能力的影响

与 K562 细胞相比, K562/ADR 细胞集落形成率差异无统计学意义; 与 K562/ADR 组和人参皂苷 Rg1 或 ADR 单药处理组相比, 人参皂苷 Rg1 与 ADR 联合作用时, 细胞集落形成率最低 ($P<0.05$), 见表 2、图 3。

表 2 人参皂苷 Rg1 联合 ADR 对 K562/ADR 细胞集落形成能力的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)	
组别	集落形成率/%
K562 组	88.00±1.20 ^{ac}
K562/ADR 组	89.00±0.88 ^{ac}
ADR 组	49.33±4.33 ^{bc}
人参皂苷 Rg1 组	67.67±3.18 ^{abc}
ADR+Rg1 组	41.67±2.08 ^{ab}
<i>F</i>	199.100
<i>P</i>	<0.000 1

与 ADR 组比较,^a $P<0.05$; 与 K562/ADR 组比较,^b $P<0.001$; 与 ADR+Rg1 组比较,^c $P<0.05$



A K562 组; B K562/ADR 组; C ADR 组; D 人参皂苷 Rg1 组; E ADR+Rg1 组
图 3 集落图像 (100×)

3.5 人参皂苷 Rg1 联合 ADR 对 K562/ADR 细胞周期的影响

与 K562 组相比, K562/ADR 组各细胞周期差异无统计学意义; 与 K562/ADR 组相比, ADR 和人参皂苷 Rg1 单用或联用时, 阻滞在 G_0/G_1 期的细胞比例均升高 ($P<0.05$), G_2/M 期的细胞比例均降低 ($P<0.05$), ADR 组 S 期细胞比例升高 ($P<0.05$), 其余组 S 期细胞比例无明显变化; 与单用 ADR 或单用人参皂苷 Rg1 组相比, ADR 联合人参皂苷 Rg1 作用后阻滞在 G_0/G_1 期的细胞比例明显升高 ($P<0.05$), S 期细胞比例降低 ($P<0.05$), 见表 3、图 4。

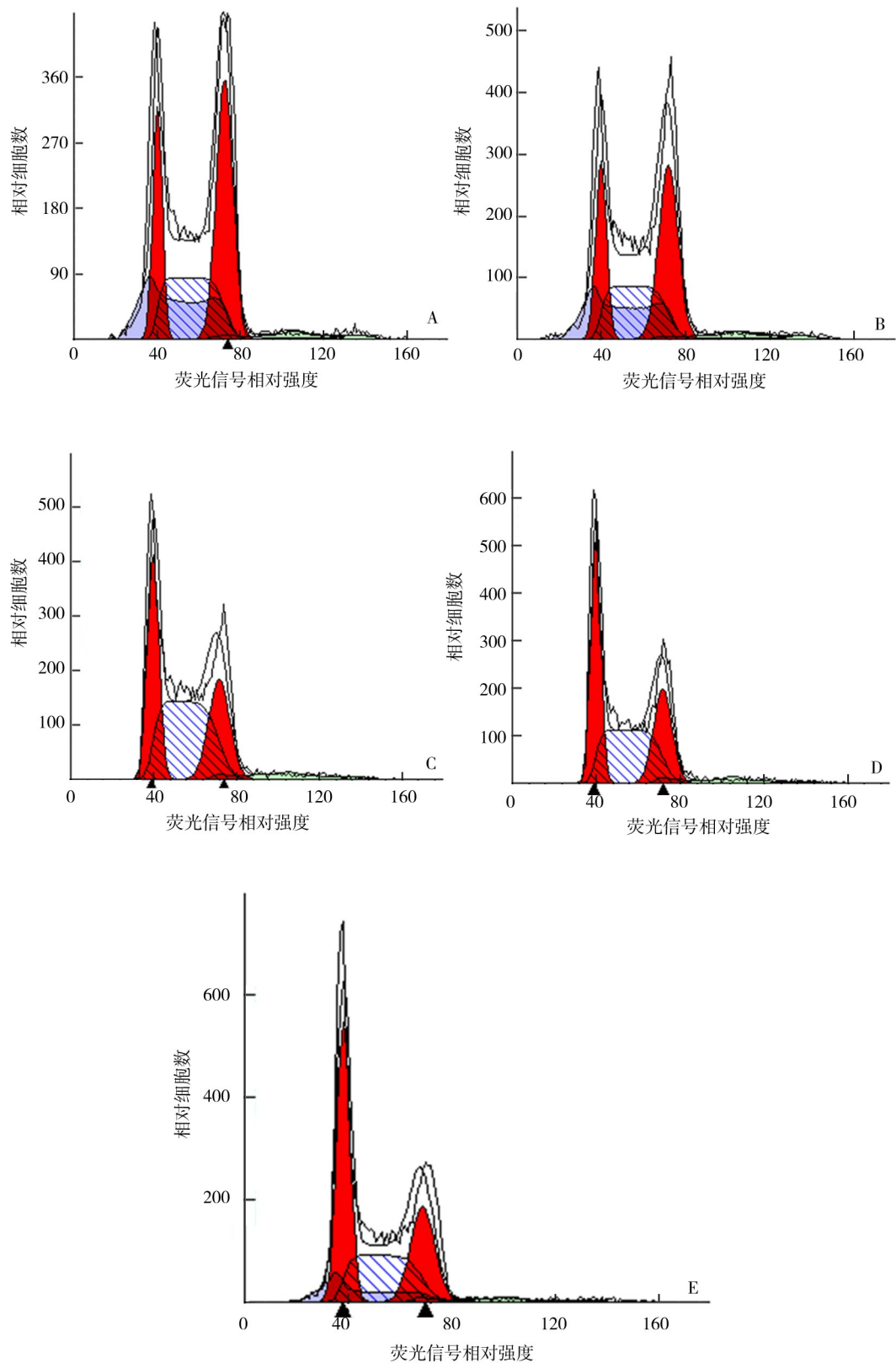
表 3 人参皂苷 Rg1 联合 ADR 对 K562/ADR 细胞周期的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	G_0/G_1 期/%	S 期/%	G_2/M 期/%
K562 组	23.35 ± 1.30	31.55 ± 1.58	45.10 ± 0.85
K562/ADR 组	23.73 ± 0.57	34.82 ± 0.26	41.46 ± 0.31
ADR 组	30.85 ± 1.19^a	45.47 ± 1.24^a	24.02 ± 1.43^a
人参皂苷 Rg1 组	36.96 ± 1.58^{ab}	38.20 ± 1.74^b	24.51 ± 0.45^a
ADR+Rg1 组	44.98 ± 2.97^{abc}	32.32 ± 0.96^{bc}	22.70 ± 2.51^a
<i>F</i>	86.070	59.680	186.700
<i>P</i>	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

与 K562/ADR 组相比, ^a $P<0.05$; 与 ADR 组相比, ^b $P<0.05$; 与人参皂苷 Rg1 组相比, ^c $P<0.05$

4 讨论

白血病是血液系统恶性肿瘤之一, 骨髓中以异形的幼稚白血病细胞大量增殖为主, 该细胞可浸润多器官和多组织, 抑制正常造血功能, 出现贫血、出血、感染、脾大等症状^[11]。目前治疗白血病的方法有联合化学治疗、诱导分化治疗、造血干细胞移植治疗、免疫治疗等, 而主要方法是化学治疗^[12]。随着化疗方案的不断改进, 白血病患者的生存率已明显提高, 但仍有一部分患者因病情复发而死亡, 而造成化疗失败的主要原因是肿瘤细胞对化疗药物产生了耐药性^[13]。随着中药得到广泛认可, 低毒高效的中药单体和提取物作为肿瘤多药耐药的逆转剂逐渐引起研究者的关注。



A K562 组；B K562/ADR 组；C ADR 组；D 人参皂苷 Rg1 组；E ADR+Rg1 组；
第一个高峰为 G₀/G₁ 期；第二个高峰为 G₂/M 期；平台期为 S 期

图 4 人参皂苷 Rg1 联合 ADR 对 K562/ADR 细胞周期的影响

本研究选择耐 ADR 的人慢性髓细胞白血病细胞 K562/ADR 为实验对象,通过 CCK-8 法检测人参皂苷 Rg1 对其增殖抑制作用。结果表明,当人参皂苷 Rg1 浓度为 120 $\mu\text{g/mL}$,作用时间为 48 h 时,人参皂苷 Rg1 对 K562/ADR 细胞的抑制率最高,为 $(20.04 \pm 0.01)\%$ 。将此浓度的人参皂苷 Rg1 与不同浓度的 ADR 联合作用于 K562/ADR 细胞 48 h 后, K562/ADR 细胞的 IC_{50} 值明显降低,并可得出人参皂苷 Rg1 对 K562/ADR 细胞的逆转倍数为 2.34,说明与 ADR 单独作用相比,人参皂苷 Rg1 联合 ADR 能明显抑制 K562/ADR 细胞增殖,并提高 K562/ADR 细胞对 ADR 的敏感性。

细胞集落形成实验是检测细胞增殖能力的方法之一,可以通过计算细胞集落形成率来判断细胞的增殖能力。细胞集落形成实验显示,人参皂苷 Rg1 联合 ADR 作用 K562/ADR 细胞 48 h 后,细胞集落形成率明显降低。细胞周期是一个高度有组织和有条理的过程,以确保遗传物质在细胞分裂过程中的完整性,诱导细胞周期阻滞可有效抑制多种肿瘤的发生发展^[14-15]。大量研究表明,细胞周期异常与肿瘤发生和肿瘤患者的不良预后有关,通过阻滞细胞周期从而抑制癌细胞增殖逐渐成为抗肿瘤药物开发的新方向^[16]。本研究流式细胞术检测结果提示,人参皂苷 Rg1 联合 ADR 作用 K562/ADR 48 h 后,细胞周期明显阻滞于 G_0/G_1 期,进一步说明人参皂苷 Rg1 联合 ADR 能明显抑制 K562/ADR 细胞增殖。

本研究结果表明,人参皂苷 Rg1 能够抑制人 CML 耐 ADR 细胞 K562/ADR 增殖并逆转其耐药性,提高 K562/ADR 细胞对 ADR 的敏感性,其可能与阻滞细胞周期于 G_0/G_1 期有关。但肿瘤耐药是一个多机制、多基因的复杂过程,目前尚不能明确人参皂苷 Rg1 联合 ADR 逆转 K562/ADR 耐药与细胞周期的关系,其具体机制还有待深入研究。在后续研究中,将通过检测 K562/ADR 细胞胞内 ADR 累积情况和耐药蛋白 P-gp 的表达水平来进一步分析人参皂苷 Rg1 对 K562/ADR 的耐药逆转作用,同时检测细胞周期相关蛋白 Cyclin 和 CDK 的表达水平来进一步分析人参皂苷 Rg1 联合 ADR 逆转 K562/ADR 耐药与细胞周期阻滞的关系,为白血病的耐药治疗提供实验依据。

参考文献:

- [1] 郑一敏,刘晶晶,胥秀英,等.慢性髓性白血病发病机制及药物研究进展[J].重庆理工大学学报(自然科学),2021,35(9):204-213.
- [2] JABBOUR E, KANTARJIAN H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring[J]. Am J Hematol, 2020, 95(6): 691-709. DOI: 10.1002/ajh.25792.
- [3] 马嘉鑫,刘永忠,李文宏,等.中药逆转白血病多药耐药机制研究进展[J].江西中医药大学学报,2022,34(4):120-124.
- [4] 席婕,刘晖.人参皂苷 Rg1 对鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡、侵袭和迁移的影响[J].临床误诊误治,2018,31(12):99-104. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2018.12.025.
- [5] LI J, WEI Q, ZUO G W, et al. Ginsenoside Rg1 induces apoptosis through inhibition of the EpoR-mediated JAK2/STAT5 signalling pathway in the TF-1/Epo human leukemia cell line[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(6): 2453-2459. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.6.2453.
- [6] 吕丽娜,姜丽红.人参皂苷 Rg1 对心血管系统的药理作用研究进展[J].现代中药研究与实践,2020,34(6):83-86. DOI: 10.13728/j.1673-6427.2020.06.018.
- [7] 李贵明,李燕.人参皂苷药理作用研究现状[J].中国临床药理学杂志,2020,36(8):1024-1027. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.08.024.
- [8] 张进,王顺和,汪兰,等.人参皂苷 Rg1 通过 AMPK/mTOR 信号通路调控自噬延缓小鼠脑衰老的研究[J].中国药理学通报,2022,38(7):987-993. DOI: 10.12360/CPB202110092.
- [9] 韩艳军,王翠丽,刘小虎,等.人参皂苷 Rg1 对 K562 细胞增殖的影响[J].大理大学学报,2020,5(4):16-20. DOI: 10.3969/j.issn.2096-2266.2020.04.004.

- [10] 韩艳军, 周玥. 人参皂苷 Rg1 诱导白血病 K562 细胞老化的研究[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(1): 32-37. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.01.006.
- [11] HAFERLACH T, SCHMIDT I. The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia[J]. Br J Haematol, 2020, 188(1): 36-48. DOI: 10.1111/bjh.16360.
- [12] KANTARJIAN H M, KEATING M J, FREIREICH E J. Toward the potential cure of leukemias in the next decade[J]. Cancer, 2018, 124(22): 4301-4313. DOI: 10.1002/cncr.31669.
- [13] HIDA K, AKIYAMA K, OHGA N, et al. Tumour endothelial cells acquire drug resistance in a tumour microenvironment[J]. J Biochem, 2013, 153(3): 243-249. DOI: 10.1093/jb/mvs152.
- [14] 刘亚鑫, 魏雪娇, 黄惠铭, 等. 中药诱导细胞周期阻滞抗肿瘤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 222-234. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.202201821.
- [15] EVAN G I, VOUSDEN K H. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer[J]. Nature, 2001, 411(6835): 342-348. DOI: 10.1038/35077213.
- [16] WENZEL E S, SINGH A T K. Cell-cycle checkpoints and aneuploidy on the path to cancer[J]. In Vivo, 2018, 32(1): 1-5. DOI: 10.21873/in vivo.11197.

(责任编辑: 刘俊华)