

# 徐长卿中的天然产物XCQ-9对Jurkat细胞增殖和凋亡的影响及机制研究<sup>Δ</sup>

韦学耐<sup>1,2\*</sup>, 杨坤<sup>1,2</sup>, 刘琴<sup>1,2</sup>, 赵鹏<sup>1,2</sup>, 晏英<sup>3</sup>, 李艳梅<sup>1,2#</sup>(1. 贵州医科大学药学院, 贵阳 550025; 2. 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室, 贵阳 550014; 3. 贵州医科大学医药卫生管理学院, 贵阳 550025)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)01-0047-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.01.09



**摘要** 目的 探讨徐长卿中天然产物XCQ-9抑制人急性T淋巴细胞白血病Jurkat细胞增殖和凋亡的作用及可能机制。方法 以Jurkat细胞作为白血病细胞模型,采用MTT法测定0(空白对照)、2.5、5、10、20、40 μmol/L XCQ-9作用24、48、72 h后对Jurkat细胞增殖的抑制作用。用0(空白对照)、2.5、5、10 μmol/L XCQ-9作用于Jurkat细胞24、48 h后,利用流式细胞术分析XCQ-9对细胞周期和细胞凋亡的影响,并通过Western blot实验检测上述药物作用24 h后细胞中胱天蛋白酶9(Caspase-9)、活化的Caspase-9(Cleaved Caspase-9)、Caspase-3、活化的Caspase-3(Cleaved Caspase-3)、聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP)、活化的PARP(Cleaved PARP)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(CDK1)和细胞周期蛋白B1(Cyclin B1)的表达情况。结果 与空白对照比较,不同浓度XCQ-9均可显著降低Jurkat细胞的存活率( $P<0.01$ ),并呈时间和浓度依赖性趋势。5、10 μmol/L XCQ-9作用48 h后均可显著诱导Jurkat细胞凋亡( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),将细胞周期阻滞在G<sub>2</sub>期( $P<0.01$ )。10 μmol/L XCQ-9作用24 h后,可显著下调细胞中CDK1、Caspase-9蛋白的表达( $P<0.01$ ),上调细胞中Cyclin B1、Cleaved Caspase-9、Cleaved Caspase-3和Cleaved PARP蛋白的表达( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。结论 XCQ-9通过诱导G<sub>2</sub>期阻滞抑制Jurkat细胞增殖,并激活Caspase通路促进细胞凋亡,从而发挥其抗肿瘤作用。

**关键词** XCQ-9;徐长卿;人急性T淋巴细胞白血病;Jurkat细胞;细胞凋亡;细胞周期;胱天蛋白酶途径

## Study on the effect of natural compound XCQ-9 of *Cynanchum paniculatum* on the proliferation and apoptosis of Jurkat cell and its mechanism

WEI Xuenai<sup>1,2</sup>, YANG Kun<sup>1,2</sup>, LIU Qin<sup>1,2</sup>, ZHAO Peng<sup>1,2</sup>, YAN Ying<sup>3</sup>, LI Yanmei<sup>1,2</sup>(1. School of Pharmaceutical, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China; 2. Key Laboratory of Chemistry for Natural Products, Guizhou Province and Chinese Academy of Sciences, Guiyang 550014, China; 3. School of Medicine and Health Management, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To investigate the inhibitory effect of natural compound XCQ-9 of *Cynanchum paniculatum* on the proliferation and apoptosis of Jurkat cell line of human T-cell acute lymphoblastic leukemia and its possible mechanism. **METHODS** Jurkat cell was used as the leukemia cell model, and MTT assay was adopted to detect the inhibitory effects of 0 (blank control), 2.5, 5, 10, 20 and 40 μmol/L XCQ-9 on the proliferation of Jurkat cell after treated for 24, 48, 72 h. After treated with 0 (blank control), 2.5, 5, 10 μmol/L XCQ-9 for 24 h and 48 h, the cell cycle and apoptosis were analyzed by flow cytometry. The expressions of Caspase-9, Cleaved Caspase-9, Caspase-3, Cleaved Caspase-3, poly ADP-ribose poly-merase (PARP), Cleaved-PARP, cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) and Cyclin B1 were detected by Western blot after treated for 24 h. **RESULTS** Compared with blank control group, XCQ-9 at different concentrations could significantly decrease the survival rate of Jurkat cells ( $P<0.01$ ), and showed a dose and time-dependent manner. After 48 h treatment of 5, 10 μmol/L XCQ-9, Jurkat cell apoptosis was induced significantly ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), and the cell was arrested in G<sub>2</sub> phase ( $P<0.01$ ). After 24 h treatment of 10 μmol/L XCQ-9, the protein expressions of CDK1 and Caspase-9 were remarkably down-regulated ( $P<0.01$ ), while the protein expressions of Cyclin B1, Cleaved Caspase-9, Cleaved Caspase-3 and Cleaved PARP were significantly up-regulated ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). **CONCLUSIONS** XCQ-9 plays anti-tumor effect through inducing G<sub>2</sub> phase arrest to inhibit proliferation and activating Caspase pathway to increase apoptosis.

Δ 基金项目 国家自然科学基金资助项目(No.81872772, No.81960546, No.U1812403);贵州省科技计划项目(No.QKHPTRC[2020]5008)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向:小分子化合物抗肿瘤基础。E-mail:2531392591@qq.com  
# 通信作者 研究员,硕士生导师,博士。研究方向:小分子化合物抗肿瘤基础。电话:0851-83834026。E-mail:liyanmei518@hotmail.com

**KEYWORDS** XCQ-9; *Cynanchum paniculatum*; human T-cell acute lymphoblastic leukemia; Jurkat cell; cell apoptosis; cell cycle; Caspase pathway

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是以未成熟T或B淋巴细胞异常增生为特征的恶性克隆性疾病,根据免疫表型一般分为T细胞型和B细胞型<sup>[1]</sup>。ALL多发病于2~5岁,是儿童最常见和发病率最高的恶性肿瘤,且其发病率呈逐年上升的趋势<sup>[2-4]</sup>。其中,急性T淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)是一种侵袭性疾病,在儿童ALL病例中占10%~15%<sup>[5]</sup>。目前临床上治疗T-ALL的化疗药物有长春新碱、柔红霉素、可的松和依托泊苷等,但上述药物具有高毒性和耐药性,这在一定程度上限制了其临床应用<sup>[6-7]</sup>。且有研究表明,这些化疗药物的耐药性已成为T-ALL患儿复发的主要原因,严重影响患儿的预后<sup>[8]</sup>。因此,开发新型抗T-ALL的药物是临床迫切需要的。

徐长卿 *Cynanchum paniculatum* (Bge.) Kitag. 为萝藦科鹅绒藤属多年生草本植物,以干燥根和根茎入药。其味辛,性温,归肝、肾经,具有祛风化湿、止痛止痒的功能,用于治疗风湿、牙痛、跌打伤痛、风疹、湿疹等病症<sup>[9]</sup>。现代药理研究表明,徐长卿具有抗菌、抗病毒、调节免疫、抗肿瘤等药理作用<sup>[10]</sup>。徐长卿中已报道的化学成分有168种,其中C<sub>21</sub>甾体类成分有47种<sup>[11]</sup>。本课题组前期对从徐长卿中提取分离得到的C<sub>21</sub>甾体化合物进行了抗癌活性筛选,发现化合物XCQ-9具有抗人急性T淋巴细胞白血病Jurkat细胞的作用,其结构式见图1。本研究拟通过体外实验初步探索XCQ-9对Jurkat细胞增殖和凋亡的影响,并从经典的胱天蛋白酶(Caspase)途径和细胞周期两个方面来考察其可能的作用机制,以期为将XCQ-9开发为治疗T-ALL的药物提供实验基础。

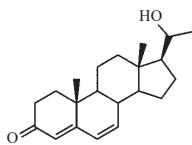


图1 XCQ-9的化学结构

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有A2型生物安全柜(美国Thermo Fisher Scientific公司)、Microfuge型台式高速冷冻离心机(美国Beckman公司)、Axi Vert AL型倒置光学显微镜(德国Zeiss公司)、Synergy2型多功能酶标仪(美国Gene公司)、PowerPac™ Basic型电泳仪(美国Bio-Rad公司)、ACEA NovoCyte型流式细胞仪[艾森生物(杭州)有限公司]、Odyssey&CLX型双色红外成像系统(美国LI-COR Odyssey公司)。

### 1.2 主要药品与试剂

XCQ-9为本课题组提取制备,分子式为C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>,纯度≥98%<sup>[12]</sup>;胎牛血清购自美国HyClone公司;RPMI

1640培养基购自美国Gibco公司;Annexin V-FITC凋亡检测试剂盒(批号0315976)购自美国BD公司;二甲基亚砜、MTT和二喹啉甲酸(BCA)蛋白浓度测定试剂盒(批号分别为401P031、810K052、20211213)均购自北京索莱宝科技有限公司;兔源甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(批号62u0922)购自美国Affinity公司;兔源细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1)、细胞周期蛋白B1(Cyclin B1)抗体(批号分别为ab133327、ab32072)均购自美国Abcam公司;兔源Caspase-9、活化的Caspase-9(Cleaved Caspase-9)、Caspase-3、活化的Caspase-3(Cleaved Caspase-3)、聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(poly ADP-ribose poly-merase, PARP)抗体和Dy-Light™800标记的抗兔免疫球蛋白G(IgG)二抗均购自美国Cell Signaling Technology公司。

### 1.3 细胞株

人急性T淋巴细胞白血病Jurkat细胞株购买于美国ATCC细胞库,现于本实验室保存。

## 2 方法

### 2.1 细胞培养

将Jurkat细胞接种于含5%胎牛血清的RPMI 1640培养基中,将细胞置于37℃、5%CO<sub>2</sub>细胞培养箱中培养,取对数生长期的细胞进行后续实验。

### 2.2 XCQ-9对细胞增殖的影响

采用MTT法进行检测。取对数生长期的Jurkat细胞,按1×10<sup>5</sup>个/孔接种于96孔板中,置于培养箱中常规培养。待细胞稳定后,将其分为空白对照组(0 μmol/L)和不同浓度(2.5、5、10、20、40 μmol/L,药物浓度根据前期预实验结果设置)的XCQ-9组,每组平行设置5个复孔。分别干预24、48、72 h后,加入10 μL含5 mg/mL的MTT试剂常规孵育4 h,然后再加入三联液(500 mL三联液中含十二烷基硫酸钠50 g、异丁醇25 mL和浓盐酸0.5 mL)100 μL,孵育过夜。使用酶标仪测定各孔在570 nm波长处的吸光度(A),计算细胞存活率[细胞存活率(%)=(给药组A/空白对照组A)×100%]。实验重复3次。

### 2.3 XCQ-9对细胞周期的影响

采用流式细胞术进行检测。取对数生长期细胞,按4×10<sup>5</sup>个/孔接种于6孔板中,常规培养。待细胞稳定后,将其分为空白对照组(0 μmol/L)和不同浓度(2.5、5、10 μmol/L,浓度根据“2.2”项下MTT实验结果设置)的XCQ-9组,每组平行设置5个复孔,置于培养箱中常规培养。干预24、48 h后,以1 000 r/min离心4 min,收集细胞。用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤细胞,然后加入500 μL预冷的70%乙醇固定过夜,再次以1 000 r/min离心4 min去除乙醇,并用预冷的PBS洗涤细胞;加入含0.1

mg/mL RNase、50  $\mu$ g/mL 碘化丙啶 (propidium iodide, PI) 和 0.05% Triton-100 的 PBS, 混匀, 室温避光染色 30 min, 上样流式细胞仪测定各组细胞的细胞周期占比。实验重复 3 次。

## 2.4 XCQ-9 对细胞凋亡的影响

取对数生长期细胞, 按“2.3”项下方法接种、分组、给药、培养并收集细胞。用 50  $\mu$ L 1 $\times$ Binding buffer 混匀, 并加入 Annexin V-FITC 和 PI 各 2.5  $\mu$ L, 避光染色 15 min, 上样流式细胞仪检测和分析。实验重复 3 次。

## 2.5 XCQ-9 对细胞中凋亡和周期相关蛋白表达的影响

采用 Western blot 法进行检测。取对数生长期细胞, 按  $12 \times 10^5$  个/皿接种于 60 mm 培养皿中, 置于培养箱中常规培养。待细胞稳定后, 将其分为空白对照组 (0  $\mu$ mol/L) 和不同浓度 (2.5、5、10  $\mu$ mol/L, 浓度设置依据同“2.3”项下) 的 XCQ-9 组。干预 24 h 后收集细胞, 用预冷的 PBS 清洗 3 次, 加入 80~150  $\mu$ L 含有 1% 苯甲基磺酰氟的 RIPA 裂解液, 冰上裂解 30 min, 以 12 000 r/min 离心 15 min, 去沉淀得到细胞蛋白溶液。用 BCA 蛋白浓度检测试剂盒检测蛋白浓度, 并将 5 $\times$ loading buffer 和细胞蛋白溶液按 1:4 的体积比混匀, 95  $^{\circ}$ C 变性 5 min, -80  $^{\circ}$ C 保存备用。在 10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶中, 每孔加入 50  $\mu$ g 蛋白, 待蛋白分离完全后 (电泳条件为电压 100 V、时间 2 h), 转移 (转膜条件为电流 220 mA、时间 2 h) 到 0.2  $\mu$ m 的聚偏二氟乙烯膜上, 以 3% 牛血清白蛋白室温封闭 1 h; 加入相应的一抗 (GAPDH、Cyclin B1、CDK1 的稀释比例均为 1:5 000, Caspase-9、Cleaved Caspase-9、Caspase-3、Cleaved Caspase-3、PARP 的稀释比例均为 1:1 000), 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜; Tris 缓冲盐溶液

(TBS) 洗 3 次、每次 5 min, 加入 DyLight<sup>TM</sup>800 标记的二抗 (稀释比例均为 1:30 000), 避光室温孵育 1.5 h; TBS 洗 3 次、每次 5 min, 用双色红外成像系统检测和分析。以目的蛋白条带灰度值与内参蛋白 (GAPDH) 条带灰度值的比值表示目的蛋白的相对表达水平。实验重复 3 次。

## 2.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, 使用 GraphPad Prism 9.0 软件作图。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 3 结果

### 3.1 XCQ-9 对 Jurkat 细胞增殖的影响

与空白对照组比较, 作用 24、48、72 h 后, XCQ-9 不同浓度组细胞的存活率均显著降低 ( $P<0.01$ ), 并呈时间和浓度依赖性趋势。结果见表 1。

表 1 XCQ-9 干预不同时间后各组细胞的存活率测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n=5, \%$ )

组别	24 h	48 h	72 h
空白对照组	100	100	100
XCQ-9 2.5 $\mu$ mol/L 组	82.59 $\pm$ 1.45 <sup>a</sup>	77.84 $\pm$ 1.45 <sup>a</sup>	72.58 $\pm$ 2.40 <sup>a</sup>
XCQ-9 5 $\mu$ mol/L 组	74.08 $\pm$ 0.73 <sup>a</sup>	59.14 $\pm$ 2.07 <sup>a</sup>	50.62 $\pm$ 1.59 <sup>a</sup>
XCQ-9 10 $\mu$ mol/L 组	61.04 $\pm$ 2.41 <sup>a</sup>	44.26 $\pm$ 1.59 <sup>a</sup>	34.48 $\pm$ 0.56 <sup>a</sup>
XCQ-9 20 $\mu$ mol/L 组	60.81 $\pm$ 1.51 <sup>a</sup>	38.19 $\pm$ 1.34 <sup>a</sup>	27.62 $\pm$ 1.26 <sup>a</sup>
XCQ-9 40 $\mu$ mol/L 组	61.20 $\pm$ 1.55 <sup>a</sup>	33.87 $\pm$ 0.94 <sup>a</sup>	22.99 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>

a: 与空白对照组比较,  $P<0.01$

### 3.2 XCQ-9 对 Jurkat 细胞凋亡的影响

与空白对照组比较, 作用 24、48 h 后, XCQ-9 5、10  $\mu$ mol/L 组细胞的凋亡率均显著升高 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 且呈浓度和时间依赖性趋势。结果见图 2、表 2。

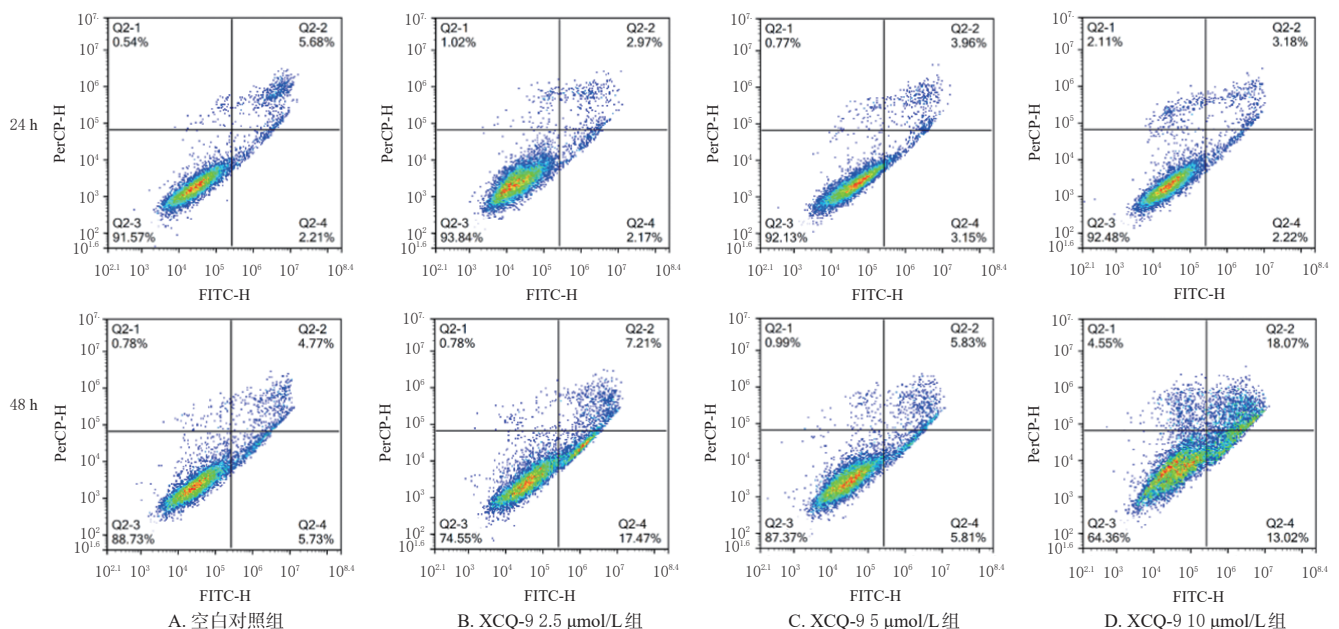


图 2 XCQ-9 干预 24、48 h 后各组细胞凋亡检测的流式细胞图

表2 XCQ-9干预24、48 h后各组细胞的凋亡率测定结果( $\bar{x} \pm s, n=3, \%$ )

组别	24 h	48 h
空白对照组	6.93 ± 0.88	5.92 ± 1.52
XCQ-9 2.5 μmol/L组	5.53 ± 0.31	4.48 ± 1.07
XCQ-9 5 μmol/L组	10.19 ± 0.57 <sup>a</sup>	12.79 ± 2.99 <sup>a</sup>
XCQ-9 10 μmol/L组	25.64 ± 0.93 <sup>a</sup>	34.64 ± 6.25 <sup>a</sup>

a: 与空白对照组比较,  $P < 0.01$ ; b: 与空白对照组比较,  $P < 0.05$

### 3.3 XCQ-9对Jurkat细胞周期的影响

与空白对照组比较, XCQ-9 10 μmol/L组干预24 h后及XCQ-9 5、10 μmol/L组干预48 h后, 细胞中处于G<sub>2</sub>期的比例均显著升高( $P < 0.01$ )。结果见表3、图3。

表3 XCQ-9干预24、48 h后各组细胞的细胞周期占比测定结果( $\bar{x} \pm s, n=3, \%$ )

组别	24 h			48 h		
	G <sub>1</sub> 期	S期	G <sub>2</sub> 期	G <sub>1</sub> 期	S期	G <sub>2</sub> 期
空白对照组	40.71 ± 4.30	38.14 ± 1.98	19.87 ± 6.57	42.63 ± 2.05	38.87 ± 2.18	17.19 ± 1.13
XCQ-9 2.5 μmol/L组	39.81 ± 3.02	40.12 ± 2.45	18.87 ± 4.24	37.59 ± 3.16	39.20 ± 1.75	21.55 ± 2.72
XCQ-9 5 μmol/L组	35.49 ± 3.02	36.44 ± 9.78	32.96 ± 0.69	30.00 ± 3.11	29.63 ± 6.37	38.70 ± 3.30 <sup>a</sup>
XCQ-9 10 μmol/L组	23.87 ± 2.42	24.21 ± 1.61	47.63 ± 3.83 <sup>a</sup>	18.07 ± 15.32	25.89 ± 1.94	45.31 ± 1.82 <sup>a</sup>

a: 与空白对照组比较,  $P < 0.01$

### 3.4 XCQ-9对细胞中凋亡和周期蛋白表达的影响结果

与空白对照组比较, XCQ-9 10 μmol/L组细胞中CDK1和Caspase-9蛋白表达显著下调( $P < 0.01$ ), XCQ-9 2.5、5、10 μmol/L组细胞中Cyclin B1、Cleaved Caspase-3和Cleaved PARP蛋白表达均显著上调( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), 5、10 μmol/L组细胞中Cleaved Caspase-9蛋白表达显著上调( $P < 0.01$ )。结果见图4、表4。

## 4 讨论

肿瘤的发生是由于受到遗传因素、环境因素和基因突变等的综合影响, 使得细胞增殖与死亡之间的稳态被

破坏, 从而导致肿瘤细胞不可控制地生长, 因此在研究抗肿瘤药物时, 通常将凋亡和周期阻滞作为抗肿瘤效果评价的两大指标<sup>[13-14]</sup>。本研究发现, XCQ-9可以抑制Jurkat细胞的增殖, 同时促进Jurkat细胞的凋亡, 并诱导Jurkat细胞发生G<sub>2</sub>期阻滞。这提示, XCQ-9具有一定的抗白血病活性。

凋亡是由Caspase介导的一种非炎症形式的程序性细胞死亡<sup>[15]</sup>。其中, Caspase-9活化后(即Cleaved Caspase-9)可以启动Caspase级联反应, 使凋亡执行者Caspase-3活化(即Cleaved Caspase-3)<sup>[16]</sup>。与Caspase家族的其他成员相比, Caspase-3处于Caspase级联的末端, 其激活是启动凋亡程序的必经之路, 可以水解底物PARP(Cleaved PARP是Cleaved Caspase-3水解的产物, 是凋亡的标志), 从而抑制DNA修复, 使细胞凋亡<sup>[17]</sup>。本研究结果显示, XCQ-9可上调Jurkat细胞中Cleaved Caspase-9、Cleaved Caspase-3和Cleaved PARP蛋白的表达, 这可能是诱导其发生凋亡的重要原因。

细胞周期是由检查点、细胞周期蛋白依赖性激酶和细胞周期蛋白共同调节的、高度保守的、严格控制的过程<sup>[18]</sup>。CDK1是细胞周期进程的核心, 其失调可导致肿瘤侵袭性发展、染色体不稳定和细胞增殖加强<sup>[19]</sup>。Cyclin B1在细胞生长发育过程中发挥着重要的作用, 在细胞分裂中期达到高峰, 在分裂后期下降, 被认为是G<sub>2</sub>期阻滞的标志<sup>[20]</sup>。本研究结果显示, XCQ-9可下调Jurkat细胞中CDK1的表达, 上调Cyclin B1的表达, 进一步验证XCQ-9是通过阻滞G<sub>2</sub>期来发挥作用的。

综上, XCQ-9可通过Caspase途径来促进细胞凋亡, 主要通过上调Cleaved Caspase-9、Cleaved Caspase-3、Cleaved PARP蛋白促进细胞凋亡, 下调CDK1和上调Cyclin B1蛋白使细胞发生G<sub>2</sub>期阻滞来抑制细胞增殖,

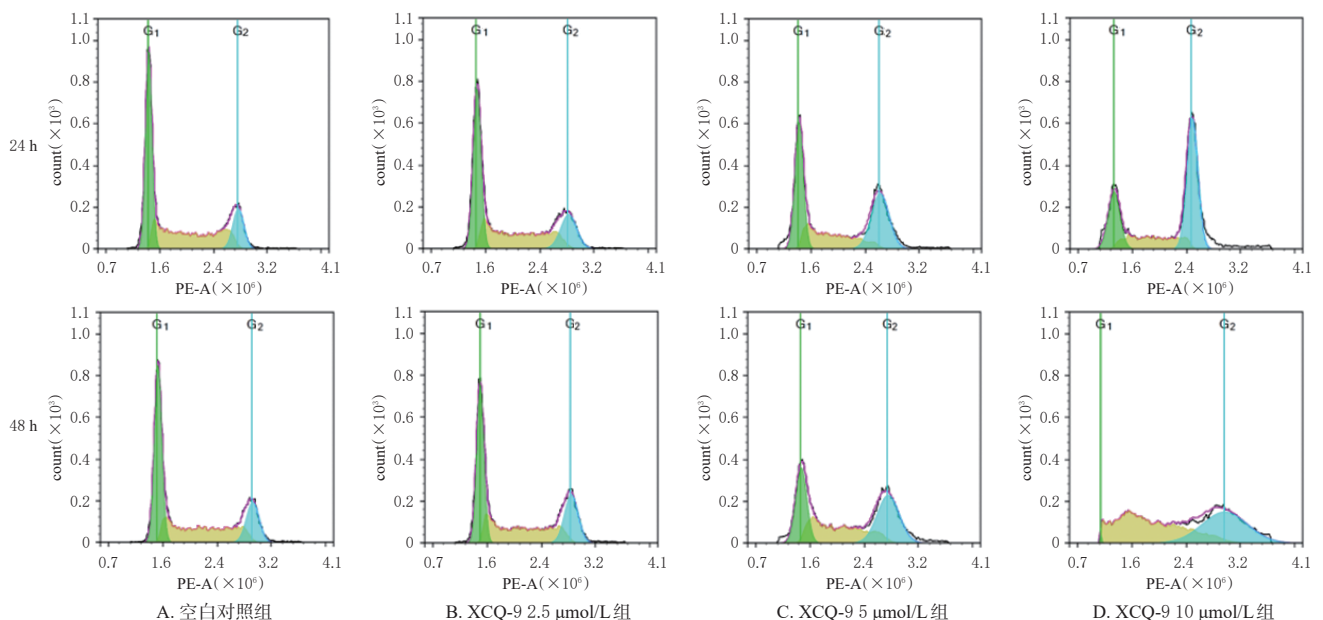
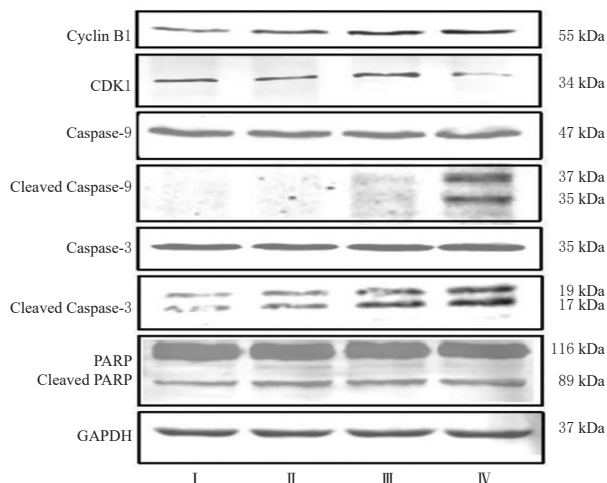


图3 XCQ-9作用24、48 h后各组细胞周期检测的流式细胞图



I : 空白对照组; II : XCQ-9 2.5  $\mu\text{mol/L}$ 组; III : XCQ-9 5  $\mu\text{mol/L}$ 组; IV : XCQ-9 10  $\mu\text{mol/L}$ 组

图4 各组细胞中凋亡和周期相关蛋白表达的电泳图

表4 各组细胞中凋亡和周期相关蛋白表达水平的测定结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	Cyclin B1/ GAPDH	CDK1/ GAPDH	Caspase-9/ GAPDH	Cleaved Caspase-9/ GAPDH	Caspase-3/ GAPDH	Cleaved Caspase-3/ GAPDH	PARP/ GAPDH	Cleaved PARP/ GAPDH
空白对照组	0.52 $\pm$ 0.08	0.46 $\pm$ 0.06	1.26 $\pm$ 0.03	0.04 $\pm$ 0.00	1.28 $\pm$ 0.07	0.41 $\pm$ 0.03	2.30 $\pm$ 0.13	0.51 $\pm$ 0.01
XCQ-9 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 组	0.79 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.41 $\pm$ 0.04	1.24 $\pm$ 0.08	0.04 $\pm$ 0.01	1.25 $\pm$ 0.04	0.70 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>	2.22 $\pm$ 0.13	0.72 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>
XCQ-9 5 $\mu\text{mol/L}$ 组	1.04 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	0.46 $\pm$ 0.04	1.11 $\pm$ 0.09	0.23 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>	1.29 $\pm$ 0.04	1.29 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	2.03 $\pm$ 0.09	0.71 $\pm$ 0.04 <sup>b</sup>
XCQ-9 10 $\mu\text{mol/L}$ 组	0.98 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	0.16 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>	0.76 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	1.03 $\pm$ 0.02 <sup>b</sup>	1.31 $\pm$ 0.09	1.80 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	2.09 $\pm$ 0.14	0.92 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>

a: 与空白对照组比较,  $P < 0.01$ ; b: 与空白对照组比较,  $P < 0.05$

这提示XCQ-9可能是一种具有潜力的抗T-ALL的新型候选药物。但本研究仅在体外研究了该药的抗白血病活性, 尚未在体内验证其活性, 之后将进一步进行体内实验验证, 从而为其应用于临床奠定基础。

### 参考文献

[1] MALARD F, MOHTY M. Acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Lancet*, 2020, 395(10230): 1146-1162.

[2] 蔡玉丽, 邹尧, 陈晓娟, 等. 982例儿童急性淋巴细胞白血病流行病学研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(2): 371-376.

[3] MIRANDA-FILHO A, PIÑEROS M, FERLAY J, et al. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study[J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(1): e14-e24.

[4] COCCARO N, ANELLI L, ZAGARIA A, et al. Next-generation sequencing in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2929.

[5] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405.

[6] LU H, et al. Rapid analysis of anthracycline antibiotics

doxorubicin and daunorubicin by microchip capillary electrophoresis[J]. *Microchem J*, 2009, 92(2): 170-173.

[7] EVANGELISTI C, CHIARINI F, MCCUBREY J A, et al. Therapeutic targeting of mTOR in T-cell acute lymphoblastic leukemia: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1878.

[8] BROWN P, ZUGMAIER G, GORE L, et al. Day 15 bone marrow minimal residual disease predicts response to blinatumomab in relapsed/refractory paediatric B-ALL[J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(4): e36-e39.

[9] FU M, WANG D Y, HU X, et al. Chemical constituents from *Cynanchum paniculatum* [J]. *J Chin Med Mater*, 2015, 38(1): 97-100.

[10] 葛朝晖, 周金川, 张海娟. 徐长卿的化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. *中兽医医药杂志*, 2020, 39(5): 41-45.

[11] 李葆林, 杨梦婷, 支雅婧, 等. 徐长卿化学成分和药理作用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. *中草药*, 2021, 52(12): 3725-3735.

[12] 唐攀, 陈洁, 晏英, 等. 黔产徐长卿根茎化学成分及抗烟草花叶病毒活性[J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(6): 989-994, 1064.

[13] TALIB W H. Melatonin and cancer hallmarks[J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 518.

[14] FUCHS Y. The therapeutic promise of apoptosis[J]. *Science*, 2019, 363(6431): 1050-1051.

[15] ROGERS C, FERNANDES-ALNEMRI T, MAYES L, et al. Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14128.

[16] KESAVARDHANA S, MALIREDDI R K S, KANNEGANTI T D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 567-595.

[17] JIANG M X, QI L, LI L S, et al. The caspase-3/GSDME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 112.

[18] PANAGOPOULOS A, ALTMAYER M. The hammer and the dance of cell cycle control[J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(4): 301-314.

[19] IZADI S, NIKKHOO A, HOJJAT-FARSANGI M, et al. CDK1 in breast cancer: implications for theranostic potential[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(7): 758-767.

[20] LEE M H, CHO Y, JUNG B C, et al. Parkin induces G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest in TNF- $\alpha$ -treated HeLa cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(1): 63-69.

(收稿日期: 2022-07-05 修回日期: 2022-12-15)

(编辑: 林静)