虎杖苷对AML细胞增殖、迁移、侵袭及肿瘤生长的影响Δ

华　敏*，张伟丽#（滕州市中心人民医院输血科，山东 滕州　277599）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）06-0701-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.06.11

摘　要　目的　探讨虎杖苷（PD）对急性髓系白血病（AML）细胞增殖、迁移、侵袭及肿瘤生长的影响。**方法**　将人AML细胞KG-1分为正常组，低、中、高浓度PD组（10、30、60 μmol/L的PD），SQ22536组[环磷酸腺苷（cAMP）抑制剂，100 μmol/L]，高浓度PD和SQ22536联用组（60 μmol/L的PD+100 μmol/L的SQ22536），考察PD对细胞活力、凋亡率、侵袭和迁移能力、cAMP水平和上皮-间充质转化（EMT）相关蛋白、蛋白激酶A（PKA）蛋白表达的影响。以BALB/c裸鼠为对象，通过皮下接种KG-1细胞悬液建立AML裸鼠移植瘤模型，并分为对照组、PD组、SQ22536组、PD+SQ22536组（每组6只），考察PD对其瘤体体积及质量的影响。**结果**　与正常组细胞或对照组裸鼠比较，PD各浓度组的细胞活力、迁移细胞数、侵袭细胞数和波形蛋白、锌指转录因子Snail蛋白的相对表达量，以及PD组裸鼠的瘤体体积及质量均显著降低，而细胞凋亡率、cAMP水平、PKA和上皮钙黏素的相对表达量均显著升高，且呈浓度依赖性（$P<0.05$）；SQ22536对细胞和裸鼠的作用效果与PD相反，并可显著逆转PD的抗肿瘤活性（$P<0.05$）。**结论**　PD可能通过激活cAMP/PKA信号通路来抑制AML细胞的增殖、迁移、侵袭，诱导细胞凋亡，抑制EMT进程及肿瘤生长，从而发挥抗AML作用。

关键词　虎杖苷；急性髓系白血病；增殖；迁移；侵袭；上皮-间充质转化；环磷酸腺苷/蛋白激酶A信号通路

Effects of polydatin on the cell proliferation, migration, invasion and tumor growth of AML

HUA Min, ZHANG Weili (Dept. of Blood Transfusion, Tengzhou Central People's Hospital, Shandong Tengzhou 277599, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the effects of polydatin (PD) on cell proliferation, migration, invasion and tumor growth of acute myeloid leukemia (AML). **METHODS** Human AML cell KG-1 were divided into normal group, PD low-, medium- and high-concentration groups (10, 30, 60 μmol/L PD), SQ22536 group [cyclic adenosine monophosphate (cAMP) inhibitor, 100 μmol/L], high concentration of PD+SQ22536 group (60 μmol/L PD+100 μmol/L SQ22536). The effects of PD on cell activity, apoptotic rate, invasion and migration ability, cAMP level, the expression of epithelial-mesenchymal transition (EMT) related proteins and protein kinase A (PKA) were investigated. Using BALB/c nude mice as subjects, a transplanted tumor model of AML nude mice was induced by subcutaneous inoculation of KG-1 cell suspension and then divided into control group, PD group, SQ22536 group and PD+SQ22536 group (with 6 mice in each group). The effects of PD on tumor volume and mass were measured. **RESULTS** Compared with the normal group or control group, the cell viabilities, the number of migrating cells, the number of invasive cells, the relative expressions of vimentin and Snail as well as the tumor volume and mass were decreased significantly in PD groups, while the apoptotic rates, cAMP levels, the relative expressions of E-cadherin and PKA were significantly increased, with a dose-dependent manner ($P<0.05$). SQ22536 had opposite effects on cells and nude mice compared to PD, and could significantly reverse the anti-tumor activity of PD ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** PD may inhibit the proliferation, migration, invasion and EMT process of KG-1 cells, induce apoptosis, and inhibit tumor growth, by activating the cAMP/PKA signaling pathway, thereby exerting anti-AML effects.

KEYWORDS　polydatin; acute myeloid leukemia; proliferation; migration; invasion; epithelial-mesenchymal transition; cAMP/PKA signaling pathway

急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）是一种异质性血液系统恶性肿瘤，以骨髓、血液和其他组织中髓系原始细胞克隆性扩增为主要特征[1-2]。尽管化疗手段有所进展，但AML患者预后仍然较差[3]。因此，有必要进一步了解AML的相关机制并寻找新型治疗药物。

虎杖苷（polydatin，PD）是一种从虎杖根中分离出来的活性成分，具有抑制血小板聚集、降低血脂水平、减少脂质过氧化等多种活性。研究发现，PD可以通过诱导

Δ **基金项目**　山东省医药卫生科技发展计划项目（No. 2019-WS283）

＊**第一作者**　主管技师。研究方向：输血检验及血液免疫。E-mail：huamin1h@163.com

通信作者　主管技师。研究方向：医学检验。E-mail：xgjz3e@163.com

细胞凋亡来抑制AML的发展，但具体机制尚未明确[4]。上皮-间充质转化（epithelial mesenchymal transition，EMT）是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型特征细胞的生物学过程，是肿瘤得以进展的重要分子机制之一[5]。EMT过程涉及多种标志蛋白，包括锌指转录因子Snail、上皮钙黏素（E-cadherin）和波形蛋白（vimentin）等[6]。环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）/蛋白激酶A（protein kinase A，PKA）是AML研究领域的常见通路，激活该信号通路可抑制AML细胞的增殖，对AML的治疗具有积极效果[7－8]；此外，cAMP/PKA信号通路还可参与调控EMT进程[9]。结合现有文献，本研究拟基于EMT和cAMP/PKA信号通路，初步探讨PD对AML细胞增殖、迁移、侵袭的影响，并通过构建裸鼠移植瘤模型，从体内水平初步验证PD的抗AML活性，以期为AML的治疗药物开发提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括iMark680型多功能酶标仪、Gel Doc EZ型凝胶成像仪（美国Bio-Rad公司），FACS Calibur流式细胞仪（美国BD Biosciences公司），Eclipse Ti-S型倒置显微镜（日本Nikon公司）等。

1.2 主要药品与试剂

PD对照品（批号20210407，纯度≥98%）购自滁州仕诺达生物科技有限公司；cAMP抑制剂SQ22536对照品（批号HY-100396，纯度98.41%）购自美国MedChemExpress公司；Annexin Ⅴ-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司；MTT细胞增殖及毒性检测试剂盒购自江西艾博因生物科技有限公司；兔源vimentin、Snail、E-cadherin、PKA、甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）单克隆抗体和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG二抗（货号分别为ab92547、ab229701、ab40772、ab75991、ab9485、ab6721）均购自英国Abcam公司；cAMP酶联免疫吸附测定（ELISA）试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司；RPMI 1640培养基、ECL显色试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司。

1.3 细胞与实验动物

人AML细胞KG-1（批号CL-0132）购自武汉普诺赛生命科技有限公司；人原代正常骨髓单核细胞（bone marrow mononuclear cells，BMMC；批号905810）购自北京诺为生物技术有限公司。

SPF级雄性BALB/c裸鼠（4～6周龄，体重18～20 g）24只，购自山东博安生物技术股份有限公司，动物生产许可证号为SCXK（鲁）2020 0006。所有动物均饲养于每12 h光照/黑暗交替、温度18～23 ℃、相对湿度55%～65%的环境中，自由摄食、饮水。本研究方案经滕州市中心人民医院动物伦理委员会审核批准（编号2020-10-171）。

2 方法

2.1 细胞实验

2.1.1 细胞培养

将BMMC和KG-1细胞分别接种于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中，于37 ℃、5%CO_2条件下培养。

2.1.2 PD干预浓度筛选

采用MTT法检测。收集BMMC和KG-1细胞，按1×10^4个/mL、每孔100 μL接种在96孔板上，培养24 h待细胞进入对数生长期时，以不同浓度[0（对照）、10、30、60、90、120 μmol/L]的PD[4]继续培养24 h，每浓度设置6个复孔，并设置只含培养基的空白孔。随后，在每孔中加入5 mg/mL的MTT试剂25 μL，室温孵育4 h后，加入二甲基亚砜（DMSO）100 μL，充分振荡后，使用酶标仪于570 nm波长处检测各孔的光密度（OD）值，计算细胞活力[细胞活力（%）=（$OD_{实验组}-OD_{空白孔}$）/（$OD_{对照组}-OD_{空白孔}$）×100%]，并根据检测结果筛选后续实验的PD干预浓度。

2.1.3 细胞分组与处理

取对数生长期的KG-1细胞，分为正常组，低、中、高浓度PD组（L-PD、M-PD、H-PD组），SQ22536组，高浓度PD和SQ22536联用组（H-PD+SQ22536组），每组设置6个复孔。正常组细胞正常培养24 h，L-PD、M-PD、H-PD组细胞分别以10、30、60 μmol/L的PD（浓度参考相关文献[4]和“2.1.2”项下结果设置）培养24 h，SQ22536组细胞以100 μmol/L的cAMP抑制剂SQ22536（浓度参考相关文献[10]设置）培养24 h，H-PD+SQ22536组细胞同时以60 μmol/L的PD和100 μmol/L的SQ22536培养24 h。

2.1.4 PD对KG-1细胞活力的影响考察

采用MTT法检测。取对数生长期的KG-1细胞，按“2.1.3”项下方法分组、处理，随后按“2.1.2”项下方法检测各组细胞的OD值，用以表示其活力。

2.1.5 PD对KG-1细胞凋亡的影响考察

采用流式细胞术检测。取对数生长期的KG-1细胞，按“2.1.3”项下方法分组、处理。收集各组细胞，于室温下以1 000×*g*离心5 min，用预冷的磷酸盐缓冲液（PBS）洗涤3次，再用Annexin Ⅴ结合缓冲液500 μL重悬；于避光环境下，加入Annexin Ⅴ-FITC、PI试剂各5 μL，染色15 min，使用流式细胞仪检测各组细胞的凋亡率。

2.1.6 PD对KG-1细胞侵袭、迁移能力的影响考察

采用Transwell实验检测。用上室涂有基质胶的Transwell小室评估KG-1细胞的侵袭能力，用上室未涂

基质胶的Transwell小室评估KG-1细胞的迁移能力，具体操作如下：取对数生长期的KG-1细胞，用不含血清的RPMI 1640培养基重悬至4×10^{5}个/mL；取上述细胞悬液100 μL置于Transwell上室，同时将含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基600 μL置于Transwell下室，于37 ℃下孵育24 h。将上层细胞按“2.1.3”项下方法分组、处理后，收集穿膜细胞，以4%多聚甲醛固定后，再用0.05%结晶紫染液染色2 h。使用显微镜观察各组细胞的侵袭、迁移情况并记录侵袭、迁移细胞数。

2.1.7　PD对KG-1细胞上清液中cAMP水平的影响考察

采用ELISA法检测。取对数生长期的KG-1细胞，按“2.1.3”项下方法分组、处理。收集各组细胞，用PBS洗涤3次，以1 500×g离心10 min，取上清液，使用酶标仪于450 nm波长处检测cAMP水平。具体操作严格参照相应试剂盒说明书执行。

2.1.8　PD对KG-1细胞EMT相关蛋白和PKA蛋白表达的影响考察

采用Western blot法检测。取对数生长期的KG-1细胞，按“2.1.3”项下方法分组、处理。收集各组细胞，用PBS洗涤2次，以裂解液裂解，再于4 ℃下以12 000×g离心10 min，收集上清液，测定蛋白含量后作加热变性处理。取变性蛋白，进行10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离，并转移至聚偏二氟乙烯膜上，于室温下以5%脱脂奶粉封闭1 h；洗膜后，加入E-cadherin、vimentin、Snail、PKA、GAPDH一抗（稀释比例分别为1∶2 000、1∶2 000、1∶1 000、1∶1 000、1∶2 000），于4 ℃下孵育过夜；洗膜后，加入相应二抗（稀释比例为1∶4 000），于室温下孵育2 h，使用ECL显色试剂盒显影，于凝胶成像仪下成像。使用Image J 1.8.0软件分析各蛋白的灰度值，并计算目的蛋白的相对表达量[目的蛋白的相对表达量＝目的蛋白的条带灰度值/内参蛋白（GAPDH）的条带灰度值]。

2.2　动物实验

取对数生长期的KG-1细胞，以PBS配制细胞悬液。取上述悬液，按1×10^{7}个/只接种于裸鼠右侧腋窝皮下。接种后15 d，将24只裸鼠分为对照组、PD组、SQ22536组、PD+SQ22536组，每组6只。PD组裸鼠腹腔注射5 mg/kg的PD（以0.1%DMSO为溶剂，剂量参考相关文献[11]设置），SQ22536组裸鼠腹腔注射3.2 mg/kg的SQ22536（以0.1%DMSO为溶剂，剂量参考相关文献[12]设置），PD+SQ22536组裸鼠腹腔注射5 mg/kg的PD和3.2 mg/kg的SQ22536，对照组裸鼠腹腔注射0.1%DMSO，每天1次，连续4周。末次给药次日，所有裸鼠经麻醉后处死，取出其瘤体并称重，同时计算瘤体体积（瘤体体积＝肿瘤长度×肿瘤宽度×肿瘤宽度/2）。

2.3　统计学方法

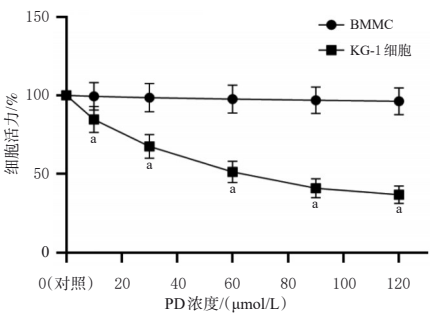
采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两组间比较采用SNK-q检验。检验水准α＝0.05。

3　结果

3.1　细胞实验结果

3.1.1　PD干预浓度筛选结果

10、30、60、90、120 μmol/L的PD对BMMC活力均无显著影响（P＞0.05），表明其对该细胞无明显毒性。与对照组比较，10、30、60、90、120 μmol/L的PD均可显著降低KG-1细胞活力（P＜0.05），且其对KG-1细胞的半数抑制浓度（IC_{50}）接近60 μmol/L，因此选择10、30、60 μmol/L作为后续实验PD的干预浓度。结果见图1。



a：与对照组比较，P＜0.05。

图1　PD干预浓度筛选的折线图（$\bar{x}\pm s$，n＝6）

3.1.2　PD对KG-1细胞活力和凋亡的影响

与正常组比较，PD各浓度组细胞的OD值均显著降低，凋亡率均显著升高，均呈浓度依赖性（P＜0.05）；而SQ22536组细胞的OD值显著升高，凋亡率显著降低（P＜0.05）。与H-PD组比较，H-PD+SQ22536组细胞的OD值显著升高，凋亡率显著降低（P＜0.05）。结果见表1、图2。

表1　各组KG-1细胞OD值和凋亡率比较（$\bar{x}\pm s$，n＝6）

组别	OD值	凋亡率/%	组别	OD值	凋亡率/%
正常组	0.88±0.09	14.76±1.62	H-PD组	0.34±0.03^{abc}	29.48±3.16^{abc}
L-PD组	0.72±0.08^{a}	18.51±1.91^{a}	SQ22536组	0.99±0.15^{a}	10.04±1.27^{a}
M-PD组	0.51±0.06^{ab}	23.95±2.52^{ab}	H-PD+SQ22536组	0.83±0.07^{d}	17.68±1.79^{d}

a：与正常组比较，P＜0.05；b：与L-PD组比较，P＜0.05；c：与M-PD组比较，P＜0.05；d：与H-PD组比较，P＜0.05。

3.1.3　PD对KG-1细胞迁移、侵袭的影响

与正常组比较，PD各浓度组的迁移、侵袭细胞数均显著降低，均呈浓度依赖性（P＜0.05）；而SQ22536组的迁移、侵袭细胞数均显著升高（P＜0.05）。与H-PD组比较，H-PD+SQ22536组的迁移、侵袭细胞数均显著升高（P＜0.05）。结果见图3、表2。

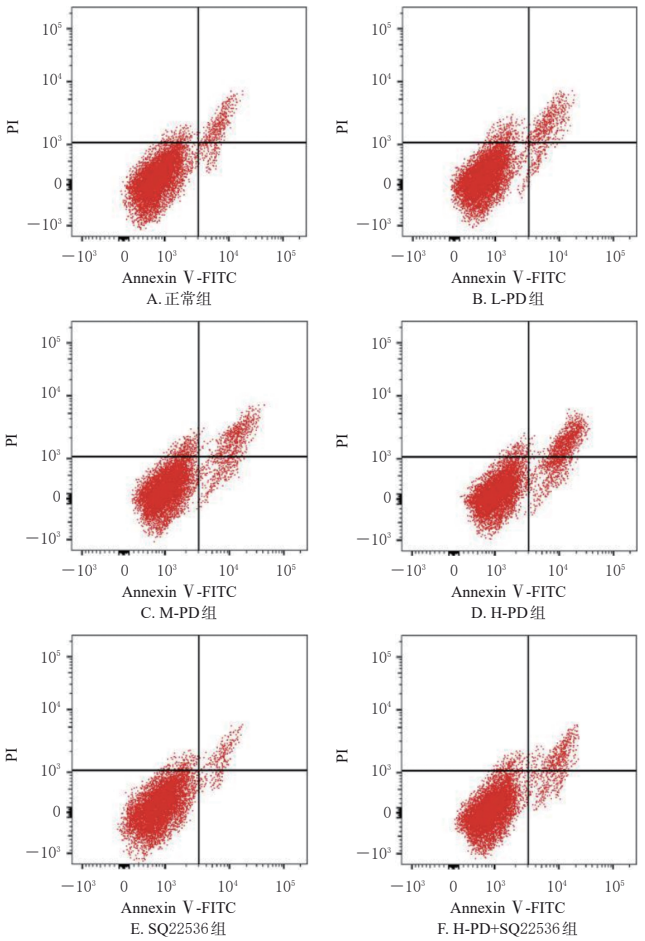


图2　各组KG-1细胞凋亡情况的流式图

3.1.4　PD对KG-1细胞上清液中cAMP水平和细胞中PKA蛋白表达的影响

与正常组比较，PD各浓度组细胞上清液中cAMP水平和细胞中PKA蛋白相对表达量均显著升高，均呈浓度依赖性（$P<0.05$）；而SQ22536组cAMP水平和PKA蛋白相对表达量均显著降低（$P<0.05$）。与H-PD组比较，H-PD+SQ22536组上述指标均显著降低（$P<0.05$）。结果见表3、图4。

3.1.5　PD对KG-1细胞中EMT相关蛋白表达的影响

与正常组比较，PD各浓度组细胞中E-cadherin蛋白的相对表达量均显著升高，vimentin、Snail蛋白的相对表达量均显著降低，均呈浓度依赖性（$P<0.05$）；而SQ22536组细胞中E-cadherin蛋白的相对表达量显著降低，vimentin、Snail蛋白的相对表达量均显著升高（$P<0.05$）。与H-PD组比较，H-PD+SQ22536组细胞中E-cadherin蛋白的相对表达量显著降低，vimentin、Snail蛋白的相对表达量均显著升高（$P<0.05$）。结果见表4、图5。

3.2　动物实验结果

与对照组比较，PD组裸鼠的瘤体体积及质量均显著降低（$P<0.05$），而SQ22536组裸鼠的瘤体体积及质量均显著升高（$P<0.05$）；与PD组比较，PD+SQ22536组裸鼠的瘤体体积及质量均显著升高（$P<0.05$）。结果见图6、表5。

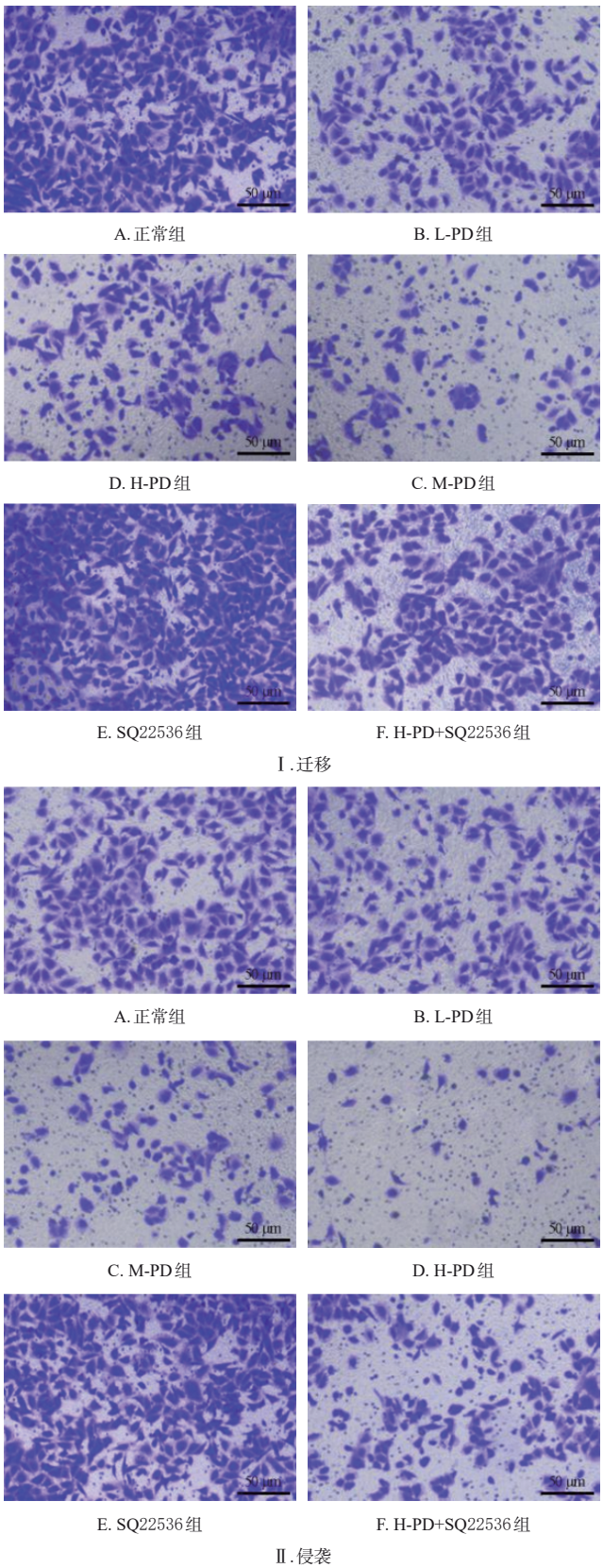


图3　各组KG-1细胞迁移、侵袭情况的显微图（结晶紫染色）

表2　各组KG-1细胞迁移和侵袭情况比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	迁移细胞/个	侵袭细胞/个	组别	迁移细胞/个	侵袭细胞/个
正常组	280±30	154±28	H-PD组	71±7^{abc}	37±4^{abc}
L-PD组	142±16^{a}	117±14^{a}	SQ22536组	337±37^{a}	205±28^{a}
M-PD组	113±12^{ab}	71±8^{ab}	H-PD+SQ22536组	161±18^{d}	109±15^{d}

a：与正常组比较，$P<0.05$；b：与L-PD组比较，$P<0.05$；c：与M-PD组比较，$P<0.05$；d：与H-PD组比较，$P<0.05$。

表3　各组KG-1细胞上清液中cAMP水平和细胞中PKA蛋白相对表达量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	cAMP/（pmol/mL）	PKA/GAPDH	组别	cAMP/（pmol/mL）	PKA/GAPDH
正常组	0.70±0.06	0.43±0.05	H-PD组	1.51±0.17^{abc}	1.23±0.15^{abc}
L-PD组	0.93±0.09^{a}	0.64±0.07^{a}	SQ22536组	0.37±0.02^{a}	0.21±0.02^{a}
M-PD组	1.22±0.13^{ab}	0.85±0.07^{ab}	H-PD+SQ22536组	0.85±0.09^{d}	0.52±0.06^{d}

a：与正常组比较，$P<0.05$；b：与L-PD组比较，$P<0.05$；c：与M-PD组比较，$P<0.05$；d：与H-PD组比较，$P<0.05$。

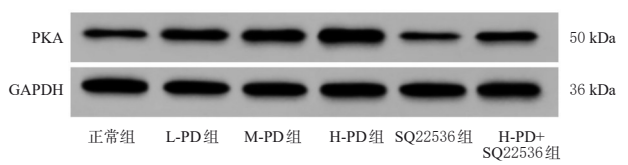


图4　各组KG-1细胞中PKA蛋白表达的电泳图

表4　各组KG-1细胞中EMT相关蛋白相对表达量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	E-cadherin/GAPDH	vimentin/GAPDH	Snail/GAPDH
正常组	0.34±0.04	0.95±0.15	0.95±0.13
L-PD组	0.63±0.07^{a}	0.73±0.09^{a}	0.76±0.09^{a}
M-PD组	0.91±0.11^{ab}	0.54±0.06^{ab}	0.53±0.07^{ab}
H-PD组	1.25±0.14^{abc}	0.25±0.03^{abc}	0.32±0.02^{abc}
SQ22536组	0.13±0.02^{a}	1.27±0.13^{a}	1.32±0.15^{a}
H-PD+SQ22536组	0.48±0.05^{d}	0.88±0.09^{d}	0.87±0.09^{d}

a：与正常组比较，$P<0.05$；b：与L-PD组比较，$P<0.05$；c：与M-PD组比较，$P<0.05$；d：与H-PD组比较，$P<0.05$。

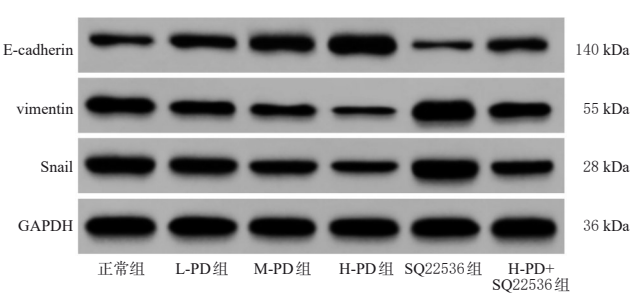


图5　各组KG-1中细胞EMT相关蛋白表达的电泳图

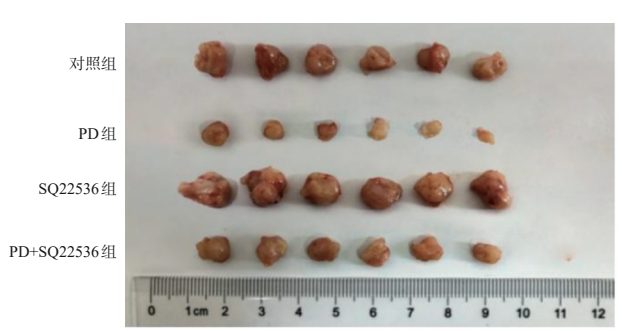


图6　各组裸鼠瘤体图示

表5　各组裸鼠瘤体体积及质量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	瘤体体积/mm^3	瘤体质量/g	组别	瘤体体积/mm^3	瘤体质量/g
对照组	333.35±36.57	0.54±0.07	SQ22536组	426.80±45.35^{a}	0.82±0.09^{a}
PD组	130.69±15.27^{a}	0.26±0.03^{a}	PD+SQ22536组	306.59±25.57^{b}	0.45±0.04^{b}

a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与PD组比较，$P<0.05$。

4　讨论

PD为白藜芦醇衍生物，是一种天然的二苯乙烯类多酚化合物，具有抗癌、保护心脏、抗糖尿病、保胃、保肝、保护神经、抗微生物等作用[13]。Wang等[4]发现，PD可通过将细胞阻滞于S期来诱导其凋亡，进而发挥对AML的治疗作用；王春美等[14]也发现，PD可有效抑制人单核细胞白血病细胞THP-1的增殖，并可通过阻滞细胞周期来诱导细胞凋亡，从而对AML起到改善作用。本研究用PD处理BMMC，结果显示，10、30、60、90、120 μmol/L的PD对BMMC活力无明显影响，表明PD对正常细胞无明显毒性；而上述浓度的PD可使KG-1细胞活力显著下降，凋亡率显著升高，与既往研究结果[4,14]基本一致。此外，体内实验结果显示，PD可显著降低裸鼠瘤体体积及质量，以上结果提示PD可能成为AML的潜在治疗药物。

恶性肿瘤细胞具有高度迁移性和侵袭性，抑制肿瘤细胞迁移和侵袭可抑制肿瘤进展[15]。Zhang等[16]发现，抑制AML细胞迁移和侵袭，可以阻止AML的恶化。EMT是上皮细胞转换为间质细胞并获得迁移和侵袭能力的过程，涉及E-cadherin、vimentin、Snail等标志蛋白。其中，E-cadherin是上皮细胞黏附分子，在EMT过程中表达明显下调；vimentin是一种中间丝蛋白，在EMT过程中表达明显上调；Snail可与Smad相关蛋白1竞争性结合E-cadherin编码基因启动子近端的E-box序列，从而抑制E-cadherin表达、上调vimentin表达，可诱导EMT的发生；E-cadherin表达的下调和vimentin、Snail表达的上调均与细胞迁移、侵袭能力的增强有关[5-6]。本研究发现，经PD处理后，迁移、侵袭细胞数均显著减少，vimentin、Snail蛋白的表达均显著下调，E-cadherin蛋白的表达显著上调，表明PD可能通过升高KG-1细胞E-cadherin蛋白的表达来阻止其获得间质表型，使细胞维持上皮表型特征，进而抑制KG-1细胞的迁移和侵袭。

cAMP/PKA信号通路是细胞内经典途径之一，cAMP是首个被发现的第二信使，在细胞信号转导中具有关键作用，并可通过下游PKA来调节各种靶基因的转录，参与肿瘤细胞生长、迁移、侵袭等多种生理病理过程[17]。研究指出，激活cAMP/PKA信号通路可抑制AML细胞的增殖，并诱导其凋亡[8,18]。本研究结果显示，经PD处理后，KG-1细胞上清液中cAMP水平和细胞中PKA蛋白的表达均显著升高，推测PD可能通过激活

cAMP/PKA信号通路来发挥抑制AML发展的作用。为了进一步证实此推测，本研究分别以cAMP抑制剂SQ22536和PD+SQ22536处理KG-1细胞，结果发现，SQ22536的作用效果与PD相反，并可逆转PD对KG-1细胞的抑制活性。这提示PD对KG-1细胞恶性生物学行为的抑制作用可能是通过激活cAMP/PKA信号通路实现的。

综上所述，PD可能通过激活cAMP/PKA信号通路来抑制KG-1细胞的增殖、迁移、侵袭，诱导细胞凋亡，抑制EMT进程及肿瘤生长，从而发挥抗AML作用。

参考文献

[1] PELCOVITS A，NIROULA R. Acute myeloid leukemia：a review[J]. R I Med J，2020，103(3)：38-40.

[2] SHIMONY S，STAHL M，STONE R M. Acute myeloid leukemia：2023 update on diagnosis，risk-stratification，and management[J]. Am J Hematol，2023，98(3)：502-526.

[3] POLLYEA D A，ALTMAN J K，ASSI R，et al. Acute myeloid leukemia，version 3.2023，NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw，2023，21(5)：503-513.

[4] WANG C M，LUO Y，LU J，et al. Polydatin induces apoptosis and inhibits growth of acute monocytic leukemia cells[J]. J Biochem Mol Toxicol，2016，30(4)：200-205.

[5] CESSNA H，BARITAKI S，ZARAVINOS A，et al. The role of RKIP in the regulation of EMT in the tumor microenvironment[J]. Cancers，2022，14(19)：4596.

[6] SAMMARCO A，GOMIERO C，BEFFAGNA G，et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and phenotypic marker evaluation in human，canine，and feline mammary gland tumors[J]. Animals，2023，13(5)：878.

[7] RODRÍGUEZ GONZÁLEZ A，SAHORES A，DÍAZNEBREDA A，et al. MRP4/ABCC4 expression is regulated by histamine in acute myeloid leukemia cells，determining cAMP efflux[J]. FEBS J，2021，288(1)：229-243.

[8] LV M，ZHANG X，JIA H，et al. An oncogenic role of miR-142-3p in human T-cell acute lymphoblastic leukemia(T-ALL) by targeting glucocorticoid receptor-α and cAMP/PKA pathways[J]. Leukemia，2012，26(4)：769-777.

[9] STEVENS L E，PELUFFO G，QIU X T，et al. JAK-STAT signaling in inflammatory breast cancer enables chemotherapy-resistant cell states[J]. Cancer Res，2023，83(2)：264-284.

[10] HE B，MOREAU R. R-α-lipoic acid and 4-phenylbutyric acid have distinct hypolipidemic mechanisms in hepatic cells[J]. Biomedicines，2020，8(8)：289.

[11] LI R，LI J Z，HUANG Y J，et al. Polydatin attenuates diet-induced nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice[J]. Int J Biol Sci，2018，14(11)：1411-1425.

[12] 汪雪峰，陈锋，宋顺德，等. 腺苷酸环化酶抑制剂和激动剂在脂多糖诱导的急性肺损伤中的作用[J]. 中国药理学通报，2017，33(10)：1410-1414.
WANG X F，CHEN F，SONG S D，et al. Effect of adenylate cyclase antagonists and agonist in acute lung injury induced by lipopolysaccharide[J]. Chin Pharmacol Bull，2017，33(10)：1410-1414.

[13] KARAMI A，FAKHRI S，KOOSHKI L，et al. Polydatin：pharmacological mechanisms，therapeutic targets，biological activities，and health benefits[J]. Molecules，2022，27(19)：6474.

[14] 王春美，祁文静，任艳娇，等. 虎杖苷对THP-1细胞增殖及凋亡的影响及其作用机制研究[J]. 中国当代儿科杂志，2022，24(7)：821-825.
WANG C M，QI W J，REN Y J，et al. Effect of polydatin on the proliferation and apoptosis of THP-1 cells and the mechanism[J]. Chin J Contemp Pediatr，2022，24(7)：821-825.

[15] WAN G Q，LIU Y H，ZHU J，et al. SLFN5 suppresses cancer cell migration and invasion by inhibiting MT1-MMP expression via Akt/GSK-3β/β-catenin pathway[J]. Cell Signal，2019，59：1-12.

[16] ZHANG R，LI Y C，WANG H T，et al. The regulation of circRNA RNF13/miRNA-1224-5p axis promotes the malignant evolution in acute myeloid leukemia[J]. Biomed Res Int，2020，2020：5654380.

[17] ZHANG H Y，KONG Q B，WANG J，et al. Complex roles of cAMP-PKA-CREB signaling in cancer[J]. Exp Hematol Oncol，2020，9(1)：32.

[18] ILLIANO M，CONTE M，SAPIO L，et al. Forskolin sensitizes human acute myeloid leukemia cells to H3K27me2/3 demethylases GSKJ4 inhibitor via protein kinase A[J]. Front Pharmacol，2018，9：792.

（收稿日期：2023-08-24　修回日期：2024-01-29）
（编辑：张元媛）