

## 人参皂苷 Rh<sub>2</sub>(S) 抑制 HDAC6 促白血病细胞凋亡作用研究

刘泽洪<sup>1</sup>, 陈 益<sup>2</sup>, 李 静<sup>2</sup>, 冉建华<sup>2,3</sup>, 周 鹏<sup>2</sup>, 郭星娴<sup>2</sup>, 吕艳伟<sup>2</sup>, 陈地龙<sup>2,4\*</sup>

1. 重庆医药高等专科学校 生理教研室, 重庆 401331

2. 重庆医科大学 干细胞与组织工程研究室, 重庆 400016

3. 重庆医科大学 解剖教研室, 重庆 400016

4. 三峡医药高等专科学校, 重庆 万州 402120

**摘要:** 目的 研究人参皂苷 Rh<sub>2</sub>(S) 促白血病 K562 和 KG1a 细胞凋亡的机制。方法 CCK-8 法检测人参皂苷 Rh<sub>2</sub>(S) 对细胞增殖的影响; 镜下观察细胞的生长情况; 流式细胞术 (FCM) 检测细胞周期和凋亡; Western blotting 法检测周期和凋亡相关蛋白以及组蛋白去乙酰化酶 6 (HDAC6)、热休克蛋白 90 (HSP90)、蛋白激酶 B (Akt)、糖原合成酶激酶-3 (GSK-3 $\beta$ ) 和  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 的表达。结果 CCK-8 结果显示人参皂苷 Rh<sub>2</sub>(S) 对 K562 和 KG1a 细胞具有较明显的增殖抑制作用; FCM 结果显示人参皂苷 Rh<sub>2</sub>(S) 能够将 K562 和 KG1a 细胞周期阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 同时促进细胞凋亡; Western blotting 结果显示人参皂苷 Rh<sub>2</sub>(S) 能够抑制 Bcl-2、Cyclin D1、HDAC6、HSP90、p-Akt 和  $\beta$ -catenin 蛋白的表达, 促进 Bax、Ac- $\alpha$ -tubulin 和 GSK-3 $\beta$  蛋白的表达。结论 Rh<sub>2</sub>(S) 通过抑制 HDAC6 的表达导致 HSP90 的表达下降, 进一步抑制 Akt 的活性, 激活 GSK-3 $\beta$ , 最后抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 促进白血病细胞凋亡。

**关键词:** 人参皂苷 Rh<sub>2</sub>(S); 凋亡; 白血病; 乙酰化修饰; 组蛋白去乙酰化酶 6; 热休克蛋白 90; 蛋白激酶 B; 糖原合成酶激酶-3;  $\beta$ -连环蛋白

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)24-5876-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.24.021

## Effect of ginsenoside Rh<sub>2</sub>(S) on apoptosis of human leukemia cell by inhibiting HDAC6

LIU Ze-hong<sup>1</sup>, CHEN Yi<sup>2</sup>, LI Jing<sup>2</sup>, RAN Jian-hua<sup>2,3</sup>, ZHOU Peng<sup>2</sup>, GUO Xing-xian<sup>2</sup>, LV Yan-wei<sup>2</sup>, CHEN Di-long<sup>2,4</sup>

1. Department of Physiology, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China

2. Laboratory of Stem Cell and Tissue Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

3. Anatomical Teaching and Research Office, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

4. Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 402120, China

**Abstract: Objective** To explore the specific mechanism of ginsenoside Rh<sub>2</sub>(S) inducing the apoptosis of leukemia cells. **Methods** The effect of Rh<sub>2</sub>(S) on proliferation of leukemia cells K562 and KG1a was measured by cell counting kit-8 assay (CCK-8 assay). The growth states of cells were observed under the inverted phase microscope, and cell cycle distribution, and apoptosis were determined by flow cytometry (FCM). The expression levels of HDAC6, HSP90, Akt, GSK-3 $\beta$ ,  $\beta$ -catenin, and cell cycle apoptosis related proteins were ascertained by Western blotting. **Results** The results of CCK-8 showed that Rh<sub>2</sub>(S) had the most obvious inhibitory effect on the proliferation of leukemia cells. Rh<sub>2</sub>(S) significantly induced apoptosis and led to cell cycle arrest at G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase of leukemia cells by FCM. While the microscope observation showed that the number of cells was decreased and normal cell morphology changed. Rh<sub>2</sub>(S) decreased the expression of Bcl-2, Cyclin D1, HDAC6, HSP90, p-Akt, and  $\beta$ -catenin and increased the expression of Bax, Ac- $\alpha$ -tubulin, and GSK-3 $\beta$  by Western blotting. **Conclusion** Rh<sub>2</sub>(S) can effectively inhibit the proliferation and promote the apoptosis of K562 and KG1a cells, its specific mechanism may relate to inhibiting the expression of HDAC6, resulting in a decline in the expression of HSP90, so as to further inhibit the activity of Akt activation of GSK-3, and finally inhibit Wnt/ $\beta$ -catenin pathway.

**Key words:** ginsenoside Rh<sub>2</sub>(S); apoptosis; leukemia; acetylation modification; HDAC6; HSP90; Akt; GSK-3 $\beta$ ;  $\beta$ -catenin

收稿日期: 2018-04-16

基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目资助 (201703073); 重庆医药高等专科学校本科重点项目 (ygz2018101)

作者简介: 刘泽洪 (1988—), 男, 硕士研究生, 从事白血病和抗肿瘤药物研究。Tel: 15320461190 E-mail: 809254628@qq.com

\*通信作者 陈地龙 (1971—), 男, 博士, 博士研究生导师, 研究方向为中药药理学。E-mail: jichulihong8811@163.com

人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 为五加科 (Araliaceae) 植物, 具有悠久的药用历史, 可用于多种疾病的治疗, 人参皂苷是从人参中提取出的主要有效成分。现代药理学研究表明, 人参皂苷具有增强机体免疫力、改善心血管功能、抗炎、抗氧化、抗血小板聚集和抑制肿瘤等生物活性<sup>[1]</sup>。其中, 人参皂苷 Rh<sub>2</sub>(S) (Rh<sub>2</sub>-S), 即 20(S)-原人参二醇-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷, 对白血病、结肠癌和骨肉瘤等多种肿瘤均表现出较强的抗肿瘤作用。

近来研究表明, 血液系统的恶性肿瘤中, 组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 的异常表达与肿瘤的发生和发展有密切关系, 因此 HDACs 被认为是肿瘤治疗的潜在靶点<sup>[2-3]</sup>。其中 HDAC6 较为特殊, 其既可在细胞核中参与组蛋白的乙酰化修饰, 又可在细胞质中参与非组蛋白的乙酰化修饰, 并在白血病中高表达<sup>[4]</sup>。故认为抑制 HDAC6 的异常表达可作为治疗白血病的关键策略之一。

因此, 本实验以白血病 K562 和 KG1a 细胞为研究对象, 从组蛋白乙酰化修饰角度研究 Rh<sub>2</sub>-S 对 K562 和 KG1a 细胞凋亡的作用及机制。

## 1 材料

### 1.1 细胞

K562 和 KG1a 细胞购自上海 ATCC 细胞库, 由实验室留种保存。

### 1.2 药品与试剂

Rh<sub>2</sub>-S 购自成都曼斯特科技有限公司 (质量分数 98%, MUST-14010805); 灭活胎牛血清 (FBS) 和 RPMI 1640 培养基购自美国 Gibco 公司; CCK-8 工作液购自美国 Sigma 公司; 鼠抗人 HDAC6、HSP90、Akt、p-Akt、GSK-3β、β-catenin 和 p-β-catenin 购自美国 Santa Cruz 公司; 兔抗人 Bax、Bcl-2、Cyclin D1、β-actin 单克隆抗体及辣根标记山羊抗小鼠和山羊抗兔 IgG 二抗均购于美国 Cell Signaling Technology 公司; Western blotting 细胞裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒和 SDS-PAGE 凝胶配置试剂盒均购自江苏碧云天生物公司; Annexin V-FIT-C/PI 双染细胞检测试剂盒购自南京凯基生物科技发展有限公司。

### 1.3 仪器

MCV-B161S (T) 超净工作台 (Sanyo 公司); CKX41 倒置显微镜 (Olympus 公司); BS124S 型电子天平 (Sartorius 公司); 3K15 低温离心机 (Sigma 公司); 1510 酶标仪 (Thermo 公司); 043BR42402

垂直电泳仪、ChemiDocXRS 化学发光成像系统 (Bio-Rad 公司)。

## 2 方法

### 2.1 细胞培养

K562 和 KG1a 细胞培养采用含 10% 灭活 FBS 的 RPMI 1640 培养基, 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度下常规培养, 每 2~3 天传代 1 次。

### 2.2 CCK-8 法检测细胞活力

将处于对数生长期的 K562 和 KG1a 细胞接种于 96 孔板, 细胞密度为  $1 \times 10^5$ /L, 每孔 100 μL。设对照组、药物组和空白组, 每组 5 个复孔。Rh<sub>2</sub>-S 均使用 DMSO 溶解稀释, 浓度为 20、40、60、80 μmol/L, 分别培养 24、48、72 h。测量前, 每孔加入 10 μL CCK-8 工作液, 震荡混匀, 继续正常培养 2 h 后, 酶标仪 (工作波长为 450 nm) 测量吸光度 (A) 值。计算时去掉复孔的最大值和最小值, 保留 3 个有效复孔, 计算细胞活力。

$$\text{细胞活力} = (A_{\text{药物}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

### 2.3 流式细胞术检测细胞周期

取对数生长期 K562 和 KG1a 细胞, 以  $1 \times 10^5$ /L 的密度接种。加入 60 μmol/L Rh<sub>2</sub>-S 诱导细胞 24 h, 收集各组细胞, 预冷 PBS 洗涤 2 次, 75% 乙醇固定过夜, 用 PI 试剂染色, 预冷 PBS 洗涤 2 次, 流式细胞仪分析细胞周期。实验重复 3 次。

### 2.4 流式细胞术检测细胞凋亡

取对数生长期 K562 和 KG1a 细胞, 以  $1 \times 10^5$ /L 的密度接种。加入 60 μmol/L Rh<sub>2</sub>-S 诱导细胞 24 h, 收集各组细胞, 预冷 PBS 洗涤 2 次, 按照 Annexin V-FIT-C/PI 双染细胞检测试剂盒说明书进行操作, 用流式细胞仪分析细胞凋亡。实验重复 3 次。

### 2.5 Western blotting 法检测相关蛋白表达

取对数生长期 K562 和 KG1a 细胞, 以  $1 \times 10^5$ /L 的密度接种。加入 60 μmol/L Rh<sub>2</sub>-S 诱导细胞 24 h, 收集各组细胞, 预冷 PBS 洗涤 2 次, 加入 Western blotting 及 IP 细胞裂解液, 冰上裂解 30 min, 超声 30 s, 12 000 r/min 离心 12 min, 上清液即为细胞总蛋白。使用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。取出 30 μg 蛋白样品, 10% SDS-PAGE 电泳后电转至 PVDF 膜, 5% 脱脂牛奶于室温下封闭 1 h, 一抗 4 °C 孵育 16 h, 一抗稀释比例为 HDAC6 (1:1 000)、HSP90 (1:1 000)、Akt (1:2 000)、p-Akt (1:1 000)、GSK-3β (1:500)、β-catenin (1:1 000)、p-β-catenin (1:500)、Bax (1:500)、

Bcl-2 (1:1 000)、Cyclin D1 (1:1 000) 和  $\beta$ -actin (1:2 000), 二抗为 1:10 000 稀释。TBST 洗涤 3 次, 每次 10 min, 使用 Bio-Rad 发光成像系统曝光。实验重复 3 次。

## 2.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对实验所得数据进行统计处理, 所有数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两两组间比较采用 LSD 检验, 多组间比较采用单因素方差分析法。

## 3 结果

### 3.1 Rh<sub>2</sub>-S 对 K562 和 KG1a 细胞活力的影响

如图 1 所示, Rh<sub>2</sub>-S 在不同浓度下均能抑制 K562 和 KG1a 细胞活力, 并呈浓度和时间依赖性。培养 24 h 时, Rh<sub>2</sub>-S 对 K562 和 KG1a 细胞的半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 分别为 80、82  $\mu\text{mol/L}$ ; 培养 48 h 时, IC<sub>50</sub> 分别为 60、64  $\mu\text{mol/L}$ ; 培养 72 h 时, IC<sub>50</sub>

分别为 48、44  $\mu\text{mol/L}$ 。根据以上结果, 选择 60  $\mu\text{mol/L}$  作为后续实验中 Rh<sub>2</sub>-S 的浓度。

### 3.2 Rh<sub>2</sub>-S 对 K562 和 KG1a 细胞周期的影响

结果如图 2 所示, Rh<sub>2</sub>-S 诱导 24 h 后, K562 细胞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞比例为 (53.94 $\pm$ 2.12)% [对照组为 (39.85 $\pm$ 1.28)%], KG1a 细胞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞比例为 (49.42 $\pm$ 1.13)% [对照组为 (33.30 $\pm$ 2.08)%], 与对照组比较显著升高 ( $P < 0.01$ ), 说明 Rh<sub>2</sub>-S 可将 K562 和 KG1a 细胞周期阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期。

### 3.3 Rh<sub>2</sub>-S 对 K562 和 KG1a 细胞凋亡的影响

结果如图 3 所示, Rh<sub>2</sub>-S 诱导 24 h 后, K562 细胞凋亡率为 (6.14 $\pm$ 0.35)% [对照组为 (3.44 $\pm$ 0.20)%], KG1a 细胞凋亡率为 (19.60 $\pm$ 2.08)% [对照组为 (3.80 $\pm$ 0.26)%], 与对照组比较显著升高 ( $P < 0.05$ ), 说明 Rh<sub>2</sub>-S 明显促进 K562 和 KG1a 细胞凋亡。

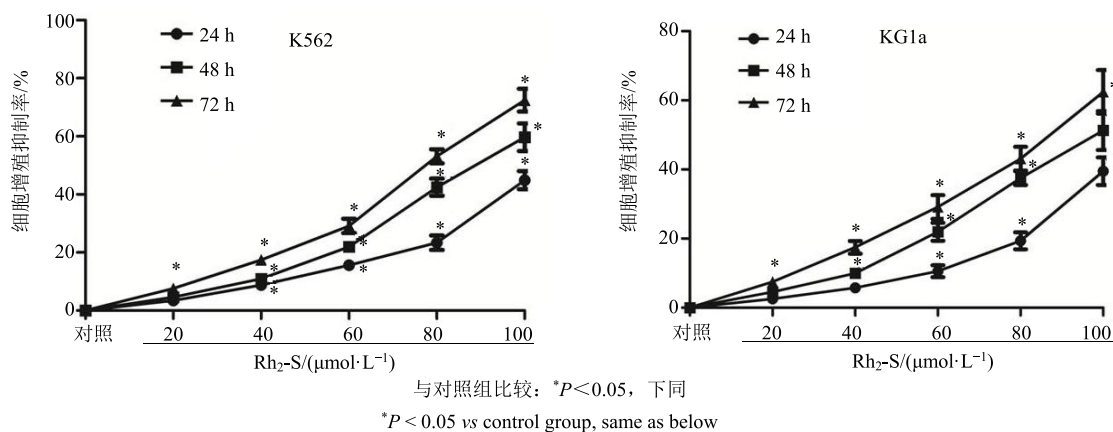


图1 Rh<sub>2</sub>-S 对 K562 和 KG1a 细胞增殖的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 1 Inhibitory effect of Rh<sub>2</sub>-S on K562 and KG1a cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

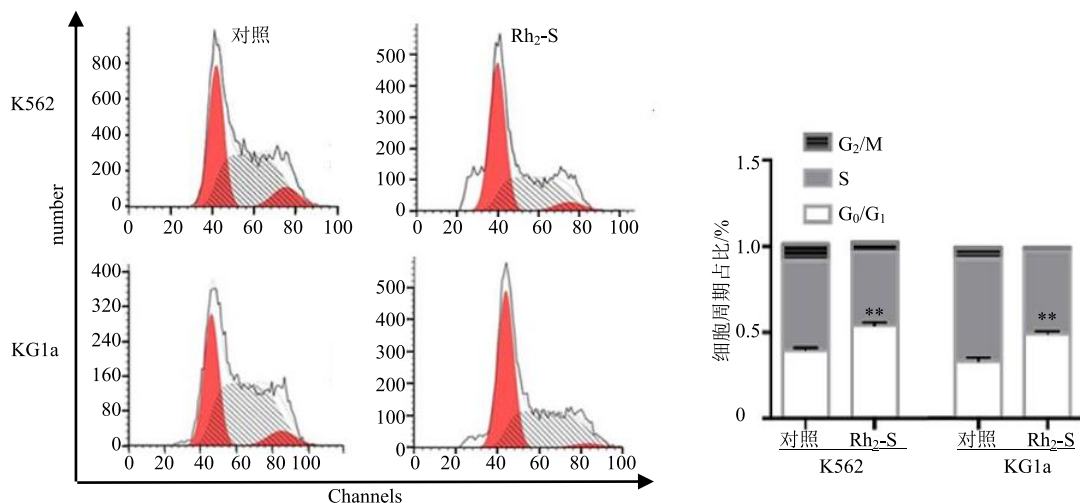


图2 Rh<sub>2</sub>-S 对 K562 和 KG1a 细胞周期的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 2 Effect of Rh<sub>2</sub>-S on cell cycle in K562 and KG1a cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

### 3.4 Rh<sub>2</sub>-S 对 K562 和 KG1a 细胞的周期和凋亡关键蛋白的影响

结果如图 4 所示, Rh<sub>2</sub>-S 诱导 K562 和 KG1a 细胞 24 h 后, 与对照组比较, 促凋亡蛋白 Bax 与抑凋亡蛋白 Bcl-2 的比值增加; 周期蛋白 Cyclin D1 表达水平降低 ( $P<0.05$ )。说明 Rh<sub>2</sub>-S 可以促进 K562 和 KG1a 细胞凋亡, 并有效阻滞细胞周期。

### 3.5 Rh<sub>2</sub>-S 对 HDAC6 及其下游蛋白表达的影响

结果如图 5 所示, Rh<sub>2</sub>-S 诱导 K562 和 KG1a 细胞

24 h 后, 与对照组比较, HDAC6 和 HSP90 蛋白表达水平显著降低 ( $P<0.05$ ),  $\alpha$ -tubulin 蛋白表达水平没有变化, 但是 Ac- $\alpha$ -tubulin 蛋白表达水平显著升高 ( $P<0.05$ )。

### 3.6 Rh<sub>2</sub>-S 对 Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路的影响

Western blotting 法检测 Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白的表达情况, 结果见图 6。Rh<sub>2</sub>-S 诱导 K562 和 KG1a 细胞 24 h 后, 与对照组比较,

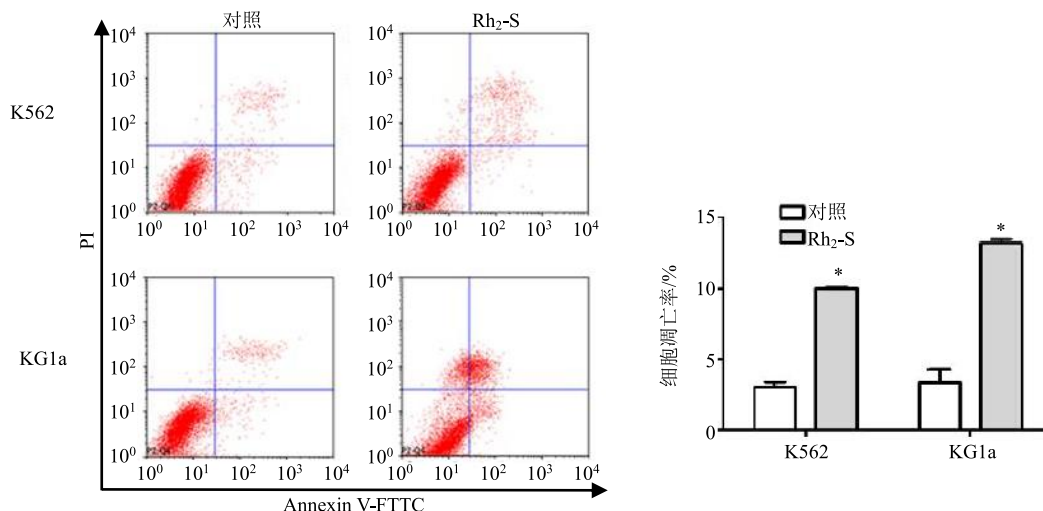


图 3 Rh<sub>2</sub>-S 对 K562 和 KG1a 细胞凋亡的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig. 3 Effect of Rh<sub>2</sub>-S on apoptosis of K562 and KG1a cells ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

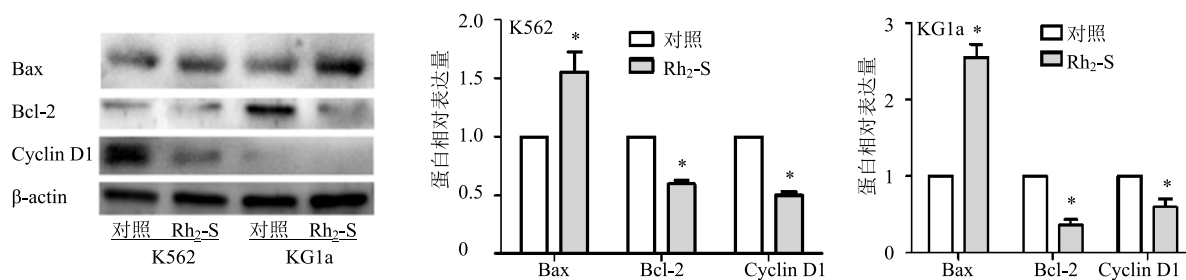


图 4 Rh<sub>2</sub>-S 对 K562 和 KG1a 细胞周期及凋亡相关蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig. 4 Effect of Rh<sub>2</sub>-S on expression of cell cycle apoptosis related protein in K562 and KG1a cells ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

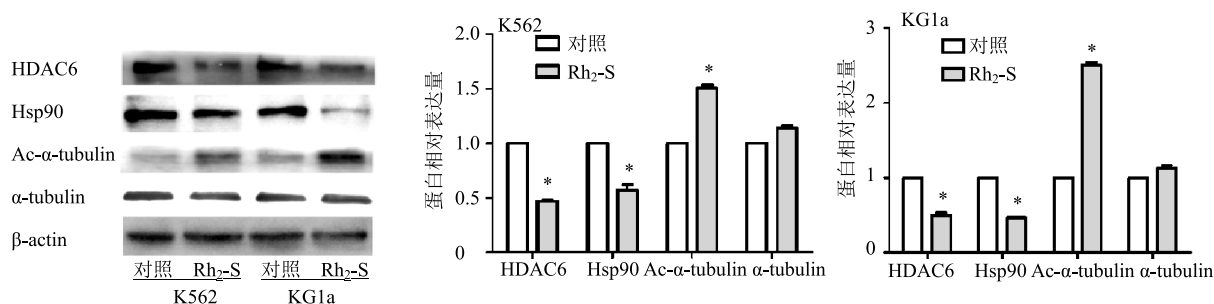


图 5 Rh<sub>2</sub>-S 对 K562 和 KG1a 细胞 HDAC6 信号通路蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig. 5 Effect of Rh<sub>2</sub>-S on expression of protein related to HDAC6 pathway in K562 and KG1a cells ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

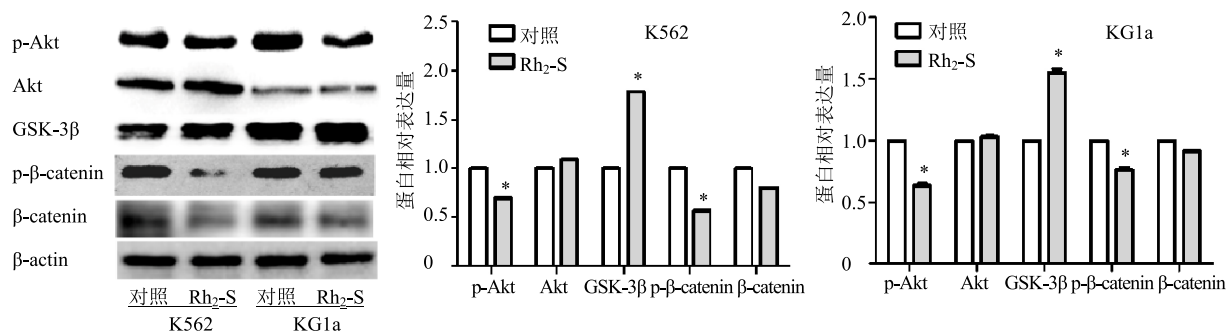


图6 Rh<sub>2</sub>-S对K562和KG1a细胞Akt/GSK-3β/β-catenin信号通路蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 6 Effect of Rh<sub>2</sub>-S on expression of protein related to Akt/GSK-3β/β-catenin pathway in K562 and KG1a cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

GSK-3β蛋白表达水平显著提高 ( $P < 0.05$ ), Akt蛋白表达水平没有发生变化。而p-Akt表达水平降低 ( $P < 0.05$ ), 说明Akt的活性降低。Wnt/β-catenin信号通路在各种肿瘤细胞中普遍存在并被异常激活, 结果表明Rh<sub>2</sub>-S诱导K562、KG1a细胞24 h后, 与对照组比较, p-β-catenin表达水平降低 ( $P < 0.05$ ), p-β-catenin/β-catenin下降, 说明Wnt/β-catenin信号通路被抑制。

#### 4 讨论

目前, 化疗药物杀伤白血病细胞的同时, 对正常细胞也有较强的细胞毒性作用, 严重影响患者的生活质量。从人参、三七、西洋参等植物根茎中提取出来的Rh<sub>2</sub>-S属于原人参二醇型皂苷, 具有抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡和提高机体免疫力等药理作用<sup>[3]</sup>, 同时具有毒性低、安全性高等优点, 得到了广泛的关注<sup>[4-5]</sup>。本研究通过CCK-8实验证实Rh<sub>2</sub>-S在一定浓度范围内有抑制K562和KG1a细胞增殖的作用, 并呈浓度和时间依赖性。FCM检测结果证实Rh<sub>2</sub>-S能促进K562和KG1a细胞凋亡。Western blotting法检测促凋亡蛋白Bax和抑凋亡蛋白Bcl-2蛋白的表达情况, 发现Bax/Bcl-2的比值增加。Chung等<sup>[6]</sup>研究表明Rh<sub>2</sub>-S可以阻滞白血病细胞HL-60和U937细胞在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期。本研究结果表明, Rh<sub>2</sub>-S能够将K562和KG1a细胞周期阻滞在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期, 且能抑制G<sub>1</sub>/S期特异性周期蛋白D1 (Cyclin D1)的表达。因此, 认为Rh<sub>2</sub>-S抑制K562和KG1a细胞增殖与阻滞细胞周期和促进凋亡有关。

组蛋白的去乙酰化和乙酰化修饰与肿瘤的发生发展有密切的关系。目前, 已有4类18种哺乳动物HDACs得到确认: I类 (HDAC1-3、8); II类 (IIa类: HDAC4、5、7、9; IIb类: HDAC6、10); III

类 (SIRT1-7); IV类 (HDAC6、11)<sup>[7]</sup>。其中HDAC6是HDACs家族中独具特色的一员, 表现在具有2个去乙酰化功能区, 可特异性催化非组蛋白底物, 参与并调节众多生理或病理进程<sup>[8]</sup>。课题组前期研究表明, Rh<sub>2</sub>-S能够抑制HDACs活性并能够抑制其蛋白表达<sup>[9]</sup>。本研究结果证明了Rh<sub>2</sub>-S能够抑制K562和KG1a细胞HDAC6表达。HDAC6下游相关蛋白有HSP90、α-tubulin等<sup>[10-11]</sup>。Rh<sub>2</sub>-S能够抑制HSP90的表达且增加乙酰化的α-tubulin蛋白的表达。因此, 认为Rh<sub>2</sub>-S抑制K562和KG1a细胞增殖、阻滞细胞周期和促进凋亡与HDAC6信号通路有关。

有研究认为, HDAC6能调控下游信号Akt/GSK-3β的基因表达, 并且能够调控β-catenin的乙酰化修饰<sup>[12]</sup>。Akt/GSK-3β信号通路是参与细胞增殖凋亡的重要通路, 在肿瘤的发生发展过程中起到了重要的作用<sup>[13]</sup>。GSK-3β作为细胞内主要的丝氨酸/苏氨酸家族激酶, 是Akt的重要底物, 同时, GSK-3β还参与Wnt/β-catenin信号通路激活的激活过程<sup>[14]</sup>。Western blotting结果显示, Rh<sub>2</sub>-S能够降低p-Akt的表达水平, 提高GSK-3β的表达水平。β-catenin能够参与调控细胞凋亡、增殖和周期阻滞信号分子的表达, 实验结果显示Rh<sub>2</sub>-S能够降低p-β-catenin蛋白的表达水平。因此, 认为Rh<sub>2</sub>-S是通过抑制HDAC6表达, 影响Akt信号通路, 进而抑制Wnt/β-catenin信号通路, 实现抑制K562和KG1a细胞增殖的作用。

综上所述, Rh<sub>2</sub>-S能抑制K562和KG1a细胞增殖, 诱导细胞周期阻滞在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期, 并促进细胞凋亡。同时, Rh<sub>2</sub>-S抑制HDAC6的表达, 导致HSP90表达水平下降, 进一步抑制Akt/GSK-3β/β-catenin信号通路。

## 参考文献

- [1] 何道同, 王 兵, 陈珺明. 人参皂苷药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(7): 118-121.
- [2] Xu Z. Modernization: One step at a time [J]. *Nature*, 2011, 480(7378): 90-92.
- [3] 权 恺, 刘 群, 李 萍, 等. 人参皂苷抗癌活性的最新研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2015, 12(4): 427-431.
- [4] Jia W D, Sun H C, Zhang J B, *et al.* A novel peptide that selectively binds highly metastatic hepatocellular carcinoma cell surface is related to invasion and metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2007, 247(2): 234-242.
- [5] Wang S, Wu X, Tan M, *et al.* Fighting fire with fire: Poisonous Chinese herbal medicine for cancer therapy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(1): 33-45.
- [6] Chung K S, Cho S H, Shin J S, *et al.* Ginsenoside Rh<sub>2</sub> induces cell cycle arrest and differentiation in human leukemia cells by upregulating TGF- $\beta$  expression [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(2): 331-340.
- [7] Arrowsmith C H, Bountra C, Fish P V, *et al.* Epigenetic protein families: A new frontier for drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(5): 384-400.
- [8] 刘仁帅, 方 浩. 组蛋白去乙酰化酶 6 的结构、功能及选择性抑制剂的研究进展 [J]. 药学学报, 2015, 7(1): 7-14.
- [9] Liu Z H, Li J, Xia J, *et al.* Ginsenoside 20(S)-Rh<sub>2</sub> as potent natural histone deacetylase inhibitors suppressing the growth of human leukemia cells [J]. *Chem-Biol Interact*, 2015, 24(2): 227-234.
- [10] Kovacs J J, Murphy P J, Gaillard S, *et al.* HDAC6 regulates Hsp90 acetylation and chaperone-dependent activation of glucocorticoid receptor [J]. *Mol Cell*, 2005, 18(5): 601-607.
- [11] Bali P, Pranpat M, Bradner J, *et al.* Inhibition of histone deacetylase 6 acetylates and disrupts the chaperone function of heat shock protein 90: A novel basis for antileukemia activity of histone deacetylase inhibitors [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(29): 26729-26734.
- [12] Iaconelli J, Lalonde J, Watmuff B, *et al.* Lysine deacetylation by HDAC6 regulates the kinase activity of Akt in human neural progenitor cells [J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(8): 39-48.
- [13] Seo S B, Hur J G, Kim M J, *et al.* Trail sensitize MDR cells to MDR-related drugs by down-regulation of P-glycoprotein through inhibition of DNA-PKcs/Akt/GSK-3 $\beta$  pathway and activation of caspases [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9(12): 199-205.
- [14] Sun C, Luan S, Zhang G, *et al.* Cebpa-mediated upregulation of the lncRNA PLIN2 promotes the development of chronic myelogenous leukemia via the GSK3 and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(5): 1054-1067.