

激光与光电子学进展

基于 RNA 测序的太赫兹波抑制白血病 K562 细胞转录组学特征分析

陈中^{1,2}, 尚广彬^{1,2}, 傅柳^{1,2}, 柳歌^{1,2}, 陈宣^{1,2}, 张琦³, 卢晓南^{3*}

¹江西中医药大学中医基础理论分化发展研究中心, 江西 南昌 330004;

²江西省中医病因生物学重点实验室, 江西 南昌 330004;

³江西中医药大学基础医学实验中心, 江西 南昌 330004

摘要 为了探究太赫兹波抑制 K562 细胞存活率基因表达变化的整体情况, 揭示其可能的关键信号通路, 利用太赫兹波干预 K562 细胞, 基于 RNA 测序分析基因表达变化的整体差异, 通过生物信息学方法分析差异表达基因的富集与聚类特征。以一定的条件筛选出 1131 个差异表达基因, 包括上调表达基因 216 个, 下调表达基因 915 个。基因本体论富集分析结果表明, 差异表达基因主要富集在 DNA 结合转录激活剂活性、RNA 聚合酶与 DNA 结合、转录因子活性、蛋白质折叠、共价染色质修饰和组蛋白修饰等过程中。京都基因和基因组百科全书的信号通路分析结果表明, 差异表达基因主要富集在丝裂原活化蛋白激酶、C 型凝集素受体、Notch、Janus 激酶信号转导及转录激活因子和转化生长因子- β 等与 K562 细胞增殖和凋亡密切相关的信号通路。本研究对揭示太赫兹波对生物体效应的影响具有一定的参考价值。

关键词 医用光学; 太赫兹波; K562 细胞; 转录组学; RNA 测序

中图分类号 Q691

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202259.0717001

Transcriptome Characteristics Analysis of Terahertz Wave Inhibited Leukemia K562 Cells Based on RNA Sequencing

Chen Zhong^{1,2}, Shang Guangbin^{1,2}, Fu Liu^{1,2}, Liu Ge^{1,2}, Chen Xuan^{1,2},
Zhang Qi³, Lu Xiaonan^{3*}

¹Research Center for Differentiation and Development of TCM Basic Theory, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330004, China;

²Jiangxi Province Key Laboratory of TCM Etiopathogenesis, Nanchang, Jiangxi 330004, China;

³Experimental Center of Basic Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330004, China

Abstract To explore the overall situation of terahertz wave inhibition of K562 cell viability gene expression and reveal its possible key signaling pathways. In this study, terahertz wave was used to intervene K562 cells, RNA sequencing technology was used to analyze the overall differences in gene expression changes, and bioinformatics method was used to analyze the enrichment and clustering characteristics of differentially expressed genes. Under certain conditions, 1131 differentially expressed genes were screened, among which 216 expressed genes were up-regulated and 915 expressed genes were down-regulated. The results of gene ontology enrichment analysis showed

收稿日期: 2021-06-01; 修回日期: 2021-06-23; 录用日期: 2021-06-28

基金项目: 江西省教育厅科学基金(GJJ180681)

通信作者: *luxn2011@126.com

that differentially expressed genes were mainly concentrated in DNA-binding transcriptional activator activity, RNA polymerase-DNA binding, transcription factor activity, protein folding, covalent chromatin modification and histone modification, etc. The signaling pathway analysis results of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes showed that the differentially expressed genes were mainly concentrated in mitogen-activated protein kinase, C-type lectin receptor, Notch, Janus-activated kinase signal transducers and activators of transcription and transforming growth factor- β signaling pathways which are closely related to the proliferation and apoptosis of K562 cells. The study has certain reference value for revealing the effect of terahertz wave on organism.

Key words medical optics; terahertz wave; K562 cells; transcriptomics; RNA sequencing

1 引言

太赫兹 (THz) 波指频率在 0.1~10 THz 之间的电磁波, 位于毫米波和红外波之间^[1]。太赫兹波具有较高的穿透性和低能性, 重要有机物和生物大分子的旋转、振动能级与太赫兹波处于同一数量级, 生物体内的糖类、蛋白质和核酸等多处于太赫兹频段^[1-2]。太赫兹波与生物体的独特联系, 使生物分子可以对特定频率的太赫兹波产生共振吸收, 可能导致生物分子的部分构型与构象发生变化, 进而导致细胞形态与功能的变化。但太赫兹波对生物体的作用机制和调控的生物信号通路尚不明确, 是在生物医学领域应用的限制因素之一^[3-4]。因此, 太赫兹波对生物体的作用机制及其介导的生物信号通路还有待深入研究。

白血病是严重危害人类生命健康血液系统的恶性肿瘤, 其生物学特征表现为细胞增殖失控、正常凋亡过程受阻、分化成熟发生障碍^[5]。已有研究表明, 太赫兹波可以影响干细胞、神经细胞、淋巴细胞等细胞的增殖、分化与凋亡过程, 并检测到基因的差异表达^[6-7]。Cheon 等^[8]的研究发现, 太赫兹波可以实现白血病细胞 DNA 的去甲基化, 且去甲基化程度因细胞类型不同存在差异。本文首先明确了太赫兹波能明显抑制 K562 细胞存活率的理论, 然后采用 RNA 测序 (RNA-seq) 分析 K562 细胞基因表达变化的整体差异, 将筛选得到的差异表达基因通过生物信息学分析法进行富集与聚类, 以揭示太赫兹波抑制白血病 K562 细胞生物效应的作用机制。

2 材料与方法

2.1 细胞培养

实验中使用的慢性髓系白血病 K562 细胞株购买自中国科学院上海生科院细胞资源中心, K562 细胞在完全培养基中培养, 培养基中胎牛血清

和高糖细胞培养基 (DMEM/HIGH) 的体积比为 1:9, 放置在温度为 37 °C, CO₂ 体积分数为 5% 的恒温细胞培养箱内, 每 2~3 d 进行换液或传代, 取对数生长期细胞用于实验研究。

2.2 主要仪器与试剂

实验仪器: 由江西中医药大学与复旦大学合作研制的窄波段红外/宽谱太赫兹波灸疗仪 (II 类, B 型, 功率为 25 W), 共有 16 个灸头, 10 个档位, 每个灸头的功率为 (1 W), 档位不同, 太赫兹强度也不同; 美国 Thermo Fisher 科技有限公司的微量核酸蛋白检测仪 (NanoDrop™ 2000); 瑞士 Tecan 公司的多功能酶标仪 (SPARK 10M 型)

实验试剂: 胎牛血清 (浙江天杭生物科技股份有限公司, 货号为 11012-8611); DMEM/HIGH (美国 HyClone 公司, 货号为 SH30022.01); CellTiter96® Aqueous (MTS) 单溶液细胞增殖检测试剂盒 (美国 Promega 公司, 货号为 G3580); Trizol™ Reagent (美国 Invitrogen 公司, 货号为 15596026)。

2.3 处理与分组

根据所需太赫兹的强度不同, 设置 2 档组、4 档组、6 档组以及空白对照组实验。太赫兹波灸头放置于细胞培养板底部, 使太赫兹波对 K562 细胞进行干预, 时间为 1 h。在细胞培养箱中完成干预过程后, 继续在细胞培养箱培养 3 h 再进行后续实验。

2.4 K562 细胞的存活率检测

以每孔 10⁴ 个细胞铺 96 孔板后, 将其置于恒温培养箱内培养, 按 2.3 节中的方法处理细胞, 并设置 1 组不含细胞的培养基作为调零组; 参照 MTS 检测试剂盒使用说明书, 在 100 μ L 的培养基中加入 20 μ L 的 MTS 试剂, 在恒温细胞培养箱内培养 3 h, 设置的检测波长为 490 nm。用多功能酶标仪检测处理细胞的光密度值 (OD) X_{treated} 、未处理细胞的光密度值 $Y_{\text{untreated}}$ 、调零组的光密度值 Z_{cell} , 重复测量 3 次取平均值。各组 K562 细胞的存活率 (Cell viability) 可表示为

$$A_{\text{cell viability}} = \left(\frac{X_{\text{treated}} - Z_{\text{cell}}}{Y_{\text{untreated}} - Z_{\text{cell}}} \right) \times 100\% \quad (1)$$

2.5 RNA 测序分析

采用 Trizol 法提取空白对照组与干预组 K562 细胞的总 RNA, 用 NanoDrop™2000 测定 RNA 样品的浓度和纯度, 用 260 nm 和 280 nm 波长紫外线吸收值的比以及 260 nm 和 230 nm 波长紫外线吸收值的比作为鉴定纯度的参数。用琼脂糖凝胶电泳法测定 RNA 样品的完整性, 用 Agilent Bioanalyzer 2100 系统分析 RNA 样品的 RIN (RNA integrity number)。各项指标检测合格后, 由上海美吉生物公司进行后续转录组文库的构建和测序。

利用 Illumina 平台进行 RNA 测序, 测序得到 Raw reads 后用 fastx_toolkit_0.0.14 软件对原始测序数据进行测序相关质量评估, 用 SeqPrep 软件和 Sickle 软件进行质控统计, 并将质控过滤得到的 Clean reads 与参考基因组进行匹配比对。用基于负二项分布的 DESeq2 软件包对各组 (每组设有三个生物学重复) 进行基因差异表达分析, 筛选条件为同时满足 $|\log_2(X_{FC})| \geq 1$ 和 $P < 0.01$ 。其中, X_{FC} 为 2 样品 (1 组) 表达量的比值, P 为判断样本差异性的参数。然后通过基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 对筛选的差异表达基因进行富集及聚类分析。

用 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 对筛选的差异表达基因进行蛋白相互作用网络分析, 设置的蛋白种类为“人”, 最低相互作用评分选择最高置信度优先算法 (最高置信度为 0.90), 并隐藏独立于其他蛋白即无连接的蛋白, 其他参数保持默认设置不变。将分析结果导入 Cytoscape3.8.2 软件进行蛋白相互作用网络的可视化分析与构建, 用 Cytoscape 软件内置 cytoHubba 插件提供的 Degree 拓扑分析方法计算“degree”并进行筛选, 具有高“degree”的蛋白更倾向于是关键蛋白, 依据“degree”的大小调整不同蛋白质节点的大小以及颜色深浅。

2.6 统计学方法

采用 GraphPad Prism 8.0 进行数据统计分析, 实验结果以“平均数 ± 标准差”表示, 2 组数据之间的对比用 t 检验进行分析, 当 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

3 实验结果

3.1 太赫兹波抑制 K562 细胞的存活率

以不同档位的太赫兹波干预 K562 细胞 1 h 后, 通过 MTS 法测定各组细胞的存活率, 结果如图 1 所示。其中, **表示 $P < 0.01$ 。可以发现, 相比空白对照组, 4 档组与 6 档组的细胞存活率分别下降了 25.17 与 41.64 个百分点, 且随着太赫兹波强度的增加, 细胞存活率的下降越来越明显, 2 档组强度的太赫兹波对细胞存活率没有明显影响。因此, 选取 6 档组强度的太赫兹波进行后续 RNA 测序实验并将其命名为干预组。

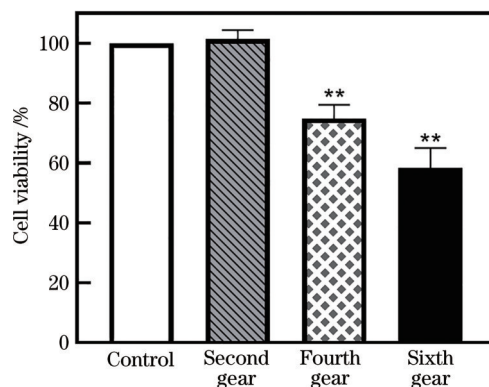


图 1 太赫兹波对 K562 细胞存活率的影响

Fig. 1 Effect of terahertz wave on K562 cell viability

3.2 测序数据的质量评估

利用 Illumina 平台进行 RNA 测序, 共获得 50.68 GB 的 Clean data, 各测序样本的 Clean data 内存大于 7.1 GB, 测序质量在 99% 以上碱基占总碱基的百分比 (Q20) 大于 98.12%, 测序质量在 99.9% 以上的碱基占总碱基的百分比 (Q30) 大于 94.58%, 如表 1 所示。其中, K 表示空白对照组, T 表示干预组, GC 为对应的鸟嘌呤 (G) 和胞嘧啶 (C) 碱基之和占总碱基的百分比, 一般在 50%~60% 之间。分别将各测序样本的 Clean reads 与参考基因组进行序列比对, 定位得到基因组 Clean reads 的数目从 93.61%~94.37% 不等, 这表明测序质量比较可靠。

3.3 样本相关性分析

空白对照组与干预组分别检测到 12123 和 11526 个基因表达。其中, 空白对照组中的特异表达有 963 个, 干预组的特异表达有 366 个。对生物学重复样本进行相关性分析, 结果如图 2 所示。从图 2(a) 可以发现, 各组生物学重复样本的相关系数 r 均大于 0.92, 表明生物学重复样品间的基因表达水平高度

表 1 测序数据的质量评估

Table 1 Quality assessment of the sequencing data

Sample	Clean reads	Clean bases /GB	Error rate /%	Q20 /%	Q30 /%	GC /%
K1	48409502	7.10	0.0246	98.12	94.58	52.99
K2	63665332	9.37	0.0245	98.20	94.68	53.54
K3	60913510	8.94	0.0243	98.27	94.89	53.23
T1	63921046	9.27	0.0243	98.29	94.93	54.00
T2	53271322	7.79	0.0242	98.29	94.94	53.72
T3	56105090	8.21	0.0246	98.12	94.61	54.03

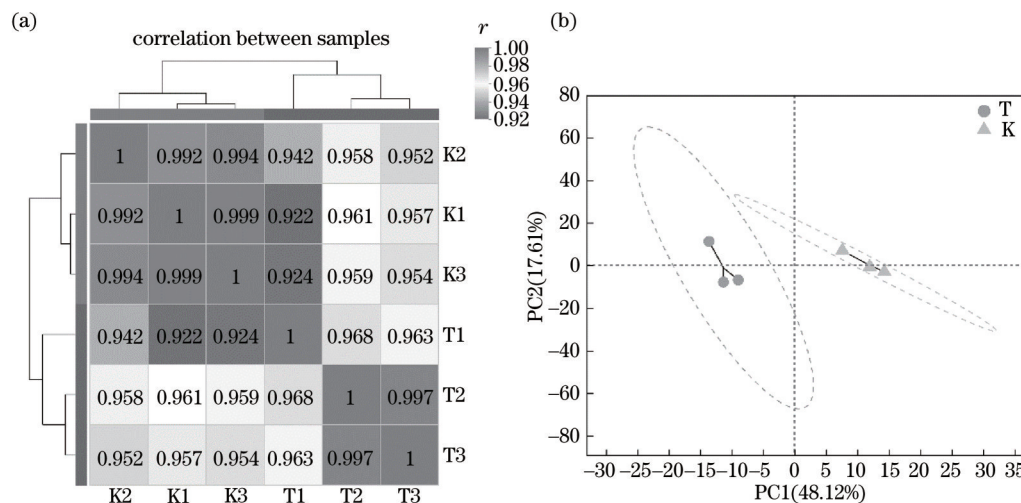


图 2 样本的相关性分析。(a)空白对照组与干预组表达基因的相关性;(b)空白对照组与干预组表达基因的PCA结果
Fig. 2 Correlation analysis of samples. (a) Correlation between expressed genes of the blank control group and the intervention group; (b) PCA result of expressed genes of the blank control group and the intervention group

相关。从图 2(b)中的主成分分析(PCA)得分图可以发现,组间数据区分明显,组内数据重复性较好。

3.4 太赫兹波对 K562 细胞差异表达基因的影响及功能注释分析

依据设置的筛选条件,将干预组与空白对照组进行对比,共得到 1131 个差异表达基因,包括 216 个上调差异表达基因,915 个下调差异表达基因,如图 3 所示。将太赫兹波干预后差异表达的 1131 个基因进行 GO 功能注释分析,上调差异表达基因注释了 44 条 GO 条目,包括 19 条生物过程(BP)、10 条分子功能(MF)、15 条细胞组分(CC),丰度前 20 名的 GO 注释条目如图 4(a)所示。下调差异表达基因注释了 49 条 GO 条目,包括 22 条生物过程、11 条分子功能、16 条细胞组分,丰度前 20 名的 GO 注释条目如图 4(b)所示。

3.5 太赫兹波对 K562 细胞差异表达基因的富集分析

3.5.1 GO 富集分析

将太赫兹波干预后差异表达的 1131 个基因进

行 GO 富集分析。上调差异表达基因富集到了 1260 条 GO 条目中,显著性排名前 20 条的 GO 条目如图 5 所示。其中,显著富集($P < 0.05$)有 244 条,包括 198 条生物过程、15 条细胞组分、31 条分子功能。分子功能主要集中在蛋白质折叠、DNA 结合转录激活剂活性、RNA 聚合酶与 DNA 结合等过程中。细胞组分中,差异表达基因主要富集在转录因子 AP-1 复合物、核染色质、COP9 信号体、等离子体膜中。生物过程中的差异表达基因主要富集在伴侣辅助因子依赖的蛋白质重折叠、对有机物质的反应、大分子生物合成过程的负调控、细胞对热量反应的调节、氧化应激反应及含碱基化合物代谢过程的负调控等过程。

下调差异表达基因富集到了 1481 条 GO 条目中,显著性排名前 20 的 GO 条目如图 6 所示。其中,显著富集($P < 0.05$)有 229 条,包括 163 条生物过程、26 条细胞组分、40 条分子功能。分子功能分析主要集中在转录因子活性、RNA 聚合酶与 DNA 结合、DNA 转录等过程。细胞组分分析主要富集于核

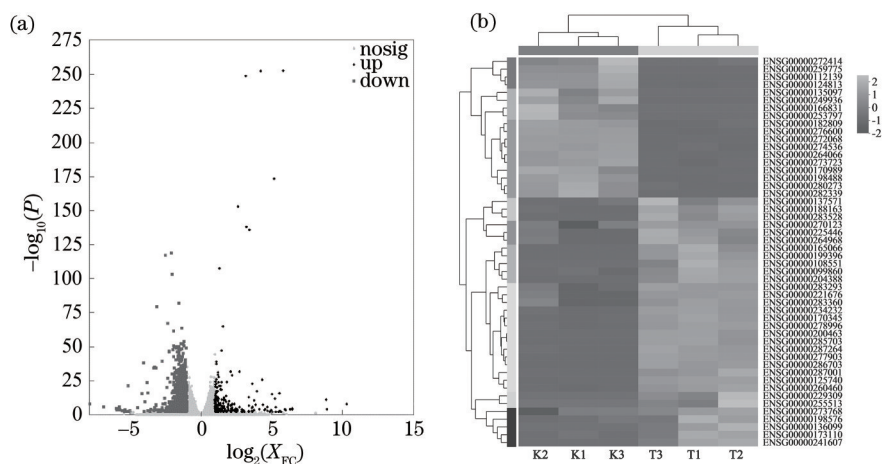


图 3 太赫兹波干预后 K562 细胞基因的变化情况。(a) 差异表达基因的火山图; (b) $|\log_2(X_{FC})|$ 排名前 50 的差异表达基因热图
 Fig. 3 Changes of genes in K562 cells after terahertz wave intervention. (a) Volcano plot of differentially expressed genes; (b) heatmap of top 50 differentially expressed genes by $|\log_2(X_{FC})|$

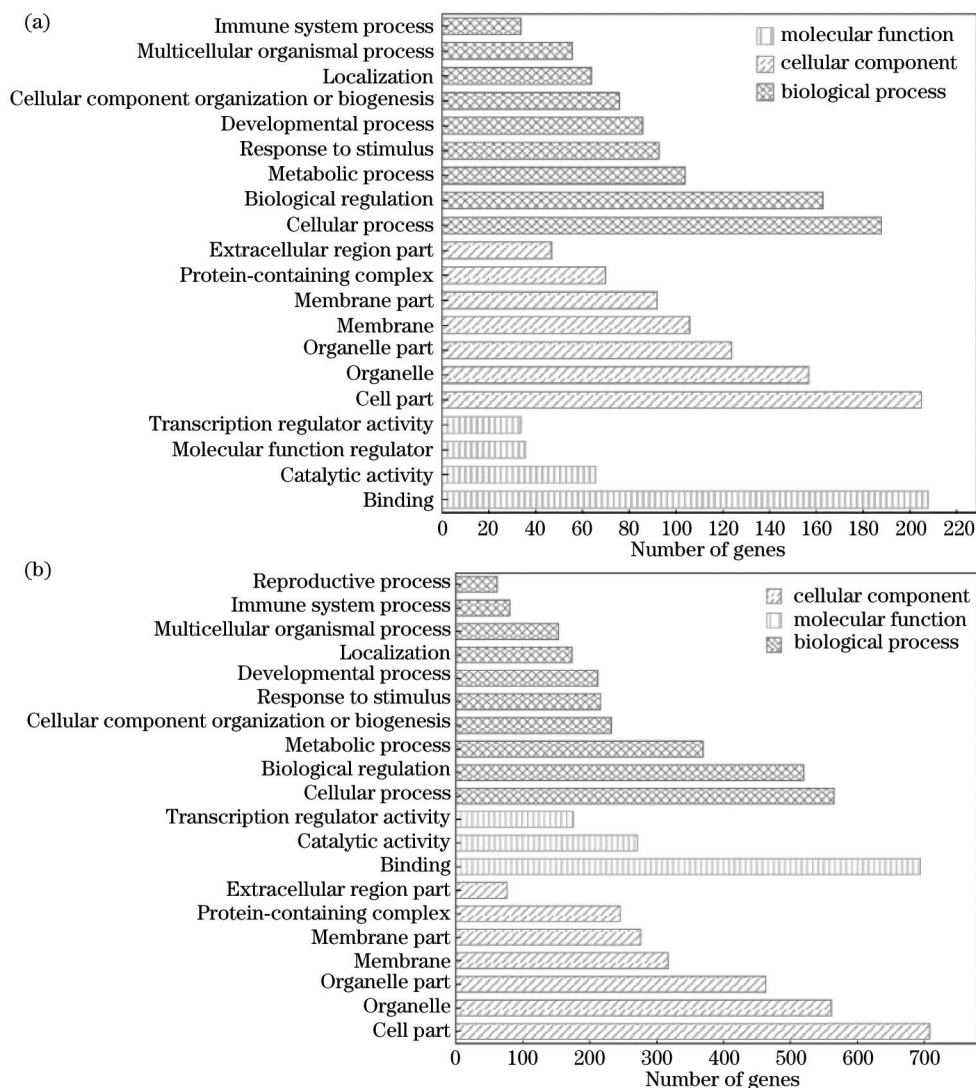


图 4 太赫兹波干预 K562 细胞差异表达基因的 GO 功能。(a) 上调差异表达基因; (b) 下调差异表达基因
 Fig. 4 Terahertz wave interferes with GO function of K562 cells differentially expressed genes. (a) Up-regulated differentially expressed genes; (b) down-regulated differentially expressed genes

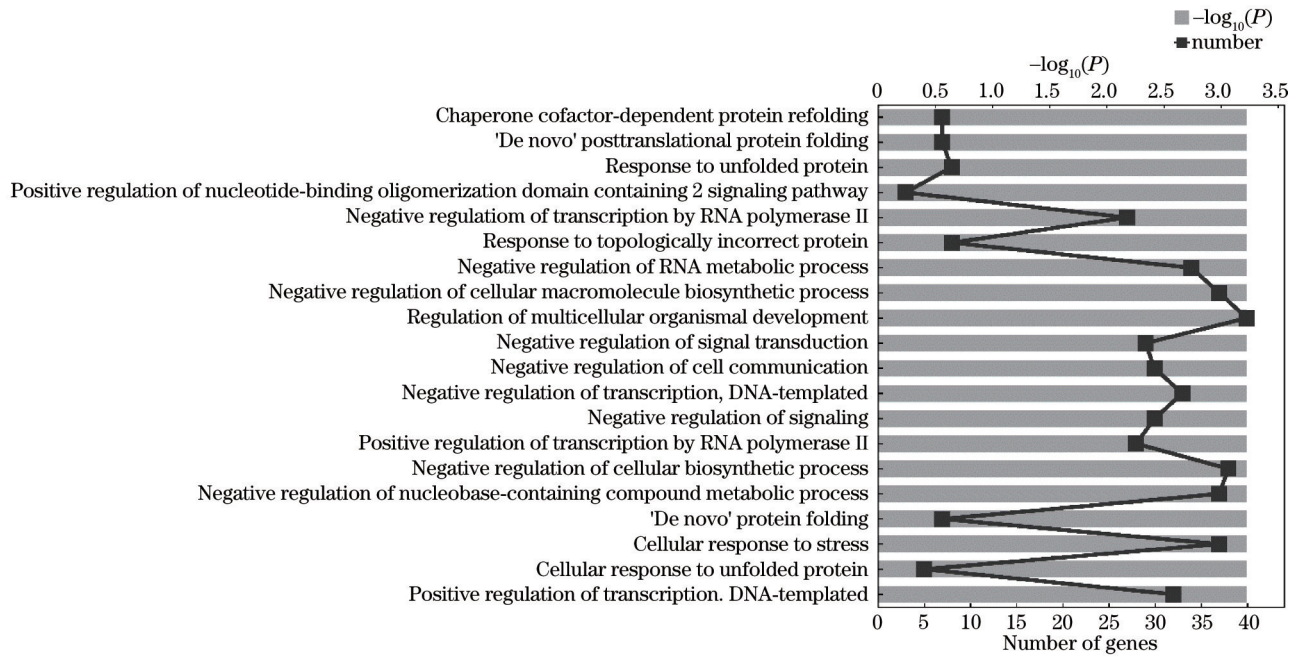


图 5 太赫兹波干预 K562 上调差异表达基因的 GO 富集分析

Fig. 5 GO enrichment analysis of K562 up-regulated differentially expressed genes by terahertz wave intervention

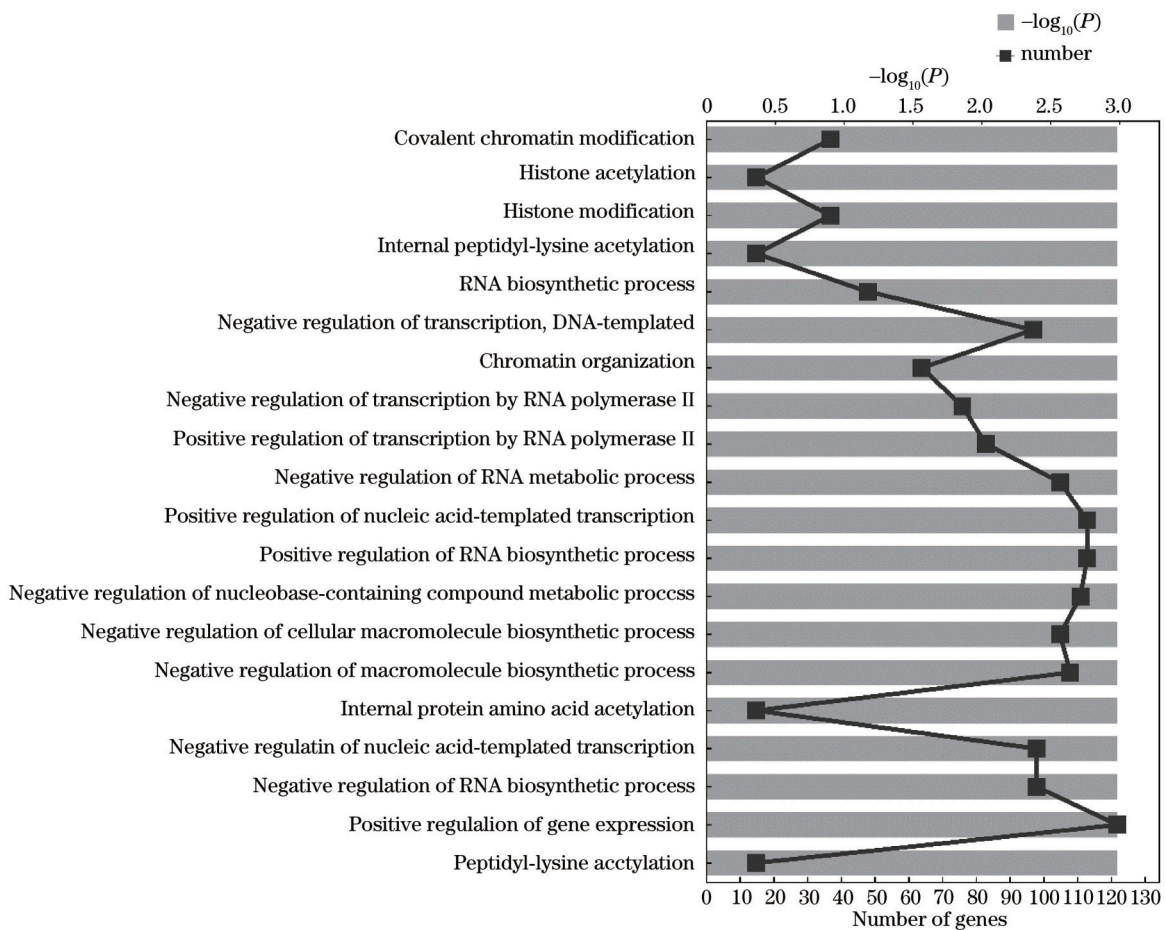


图 6 太赫兹波干预 K562 下调差异表达基因的 GO 富集分析

Fig. 6 GO enrichment analysis of K562 down-regulated differentially expressed genes by terahertz wave intervention

染色质、核质、膜结构细胞器等部分。生物过程主要富集于共价染色质修饰、组蛋白乙酰化、组蛋白修饰、内肽赖氨酸乙酰化、RNA 生物合成过程、细胞大分子生物合成过程的负调节等方面。

3.5.2 KEGG 通路富集分析

对筛选的差异表达基因进行 KEGG 富集分析, 结果如图 7 所示, 上调差异表达基因和下调差异表

达基因显著性前 10 的通路富集弦图如图 8 所示。可以发现: 上调差异表达基因显著富集到丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、内质网中的蛋白质加工及 C 型凝集素受体信号通路等凋亡及免疫相关通路; 下调差异表达基因显著富集到 Notch、Janus 激酶信号转导及转录激活因子(JAK-STAT)和转化生长因子- β (TGF- β)等增殖与凋亡相关信号通路。

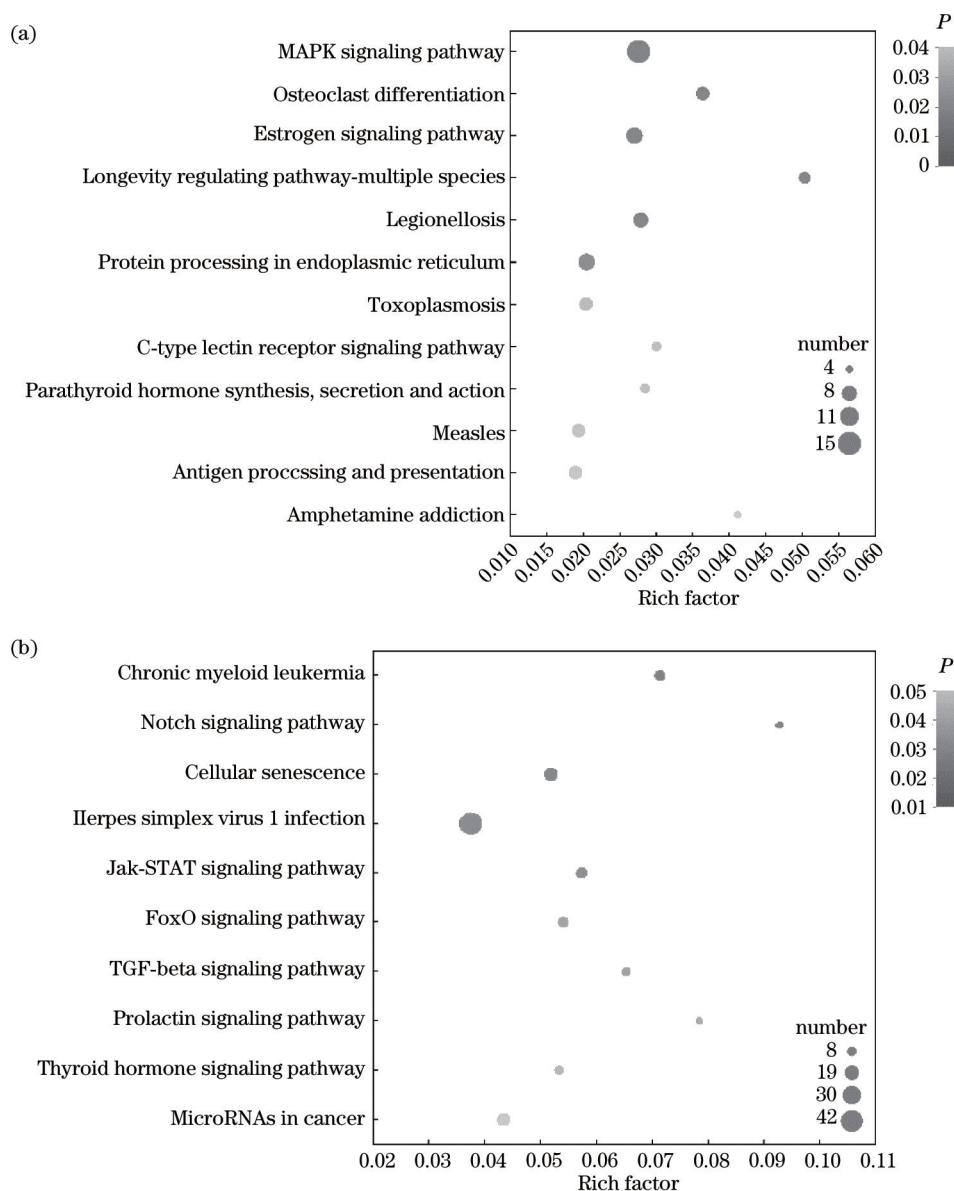


图 7 太赫兹波干预 K562 细胞差异表达基因的 KEGG 通路富集分析。(a) 上调差异表达基因 (b) 下调差异表达基因
 Fig. 7 KEGG pathway enrichment analysis of differentially expressed genes in K562 cells by terahertz wave intervention. (a) Up-regulated differentially expressed genes; (b) down-regulated differentially expressed genes

3.6 太赫兹波对 K562 细胞差异表达基因蛋白相互作用的网络分析

用 STRING 数据库及 Cytoscape 可视化与分析软件, 得到 312 个节点(Node)和 924 条线(Edge), 选

取“degree”前 100 的节点和线进行可视化, 结果如图 9 所示。可以发现, 排名前 10 的基因分别为 UBC(1)、EP300(2)、CREBBP(3)、JUN(4)、CBFB(5)、SMAD3(6)、SOCS3(7)、RUNX1(8)、TNRC6A(9)、

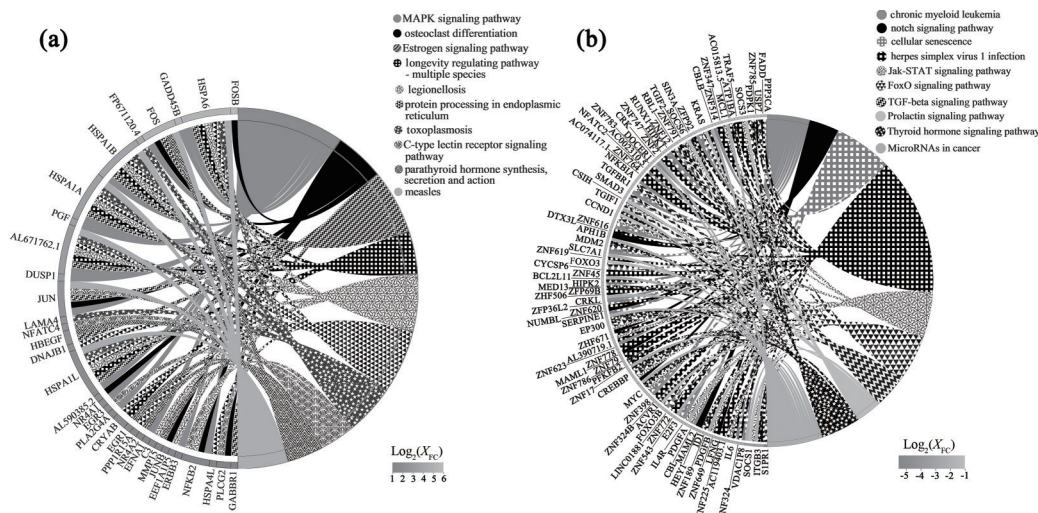


图 8 差异表达基因的 KEGG 通路富集弦图。(a)上调差异表达基因;(b)下调差异表达基因

Fig. 8 KEGG pathway enrichment chord diagram for differentially expressed genes. (a) Up-regulated differentially expressed genes; (b) down-regulated differentially expressed genes

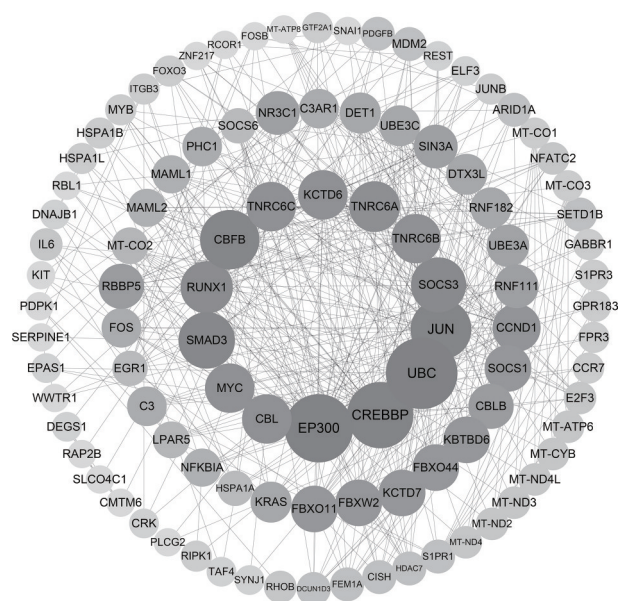


图 9 太赫兹波干预 K562 细胞差异表达基因蛋白相互作用的核心网络

Fig. 9 Core network of protein-protein interactions of differentially expressed genes in K562 cells by terahertz wave intervention

MYC(10)、TNRC6B(10)、KCTD6(10)、TNRC6C(10)、CBL(10),这些基因涉及到蛋白质合成后的修饰以及MAKP、TGF-β、JAK/STAT等信号通路的调节。

3.7 实验结果分析

太赫兹波的能量较低(毫电子伏特级),与其他高能电磁辐射(X射线、紫外线等)对生物体非可逆的破坏机制有根本不同,且多数生物大分子的旋转

及振动能级处于太赫兹波频段,可以对大分子的结构、性质进行分析鉴定^[9]以及精准操控与调节^[2]。太赫兹波作用生物体时可获得有别于其他频段光的信息,是对生物医学成像的重要补充^[10],在生物医学检测和复杂疾病治疗中具有较大优势^[11]。生物体内不同细胞、成分对太赫兹波的响应存在差异,为了揭示不同来源、不同频率及不同功率太赫兹波对生物体作用差异的内在机制,需要更深入地研究太赫兹波对生物体分子的作用机制,探明太赫兹波介导的生物信号通路。已有研究表明,太赫兹波的安全性建立在一定辐照条件及参数基础上^[12-13],如一定条件下太赫兹波可以通过调节海马神经元内带电离子的浓度促使其兴奋^[14],而高功率太赫兹波对生物体的细胞毒性及基因表达的改变不容忽视^[15]。太赫兹波对生物体内大分子物质作用的振动模式可随物质结构不同而发生变化,如碱基对以集体振动为主,核苷酸链的振动模式转变成成为结构振动模式^[4]。此外,太赫兹波可能影响双链DNA发生自然局部双链分离时的稳定状态,从而影响DNA复制和基因表达的复杂分子过程^[16-17]。但从肿瘤治疗角度考虑,这些作用也能使肿瘤细胞内基因表达发生变化,抑制肿瘤细胞恶性增殖,为太赫兹波技术治疗肿瘤提供了理论依据。Cheon等^[8]利用特定频率的太赫兹波通过共振作用破坏血液癌细胞的甲基-DNA键实现DNA去甲基化。去甲基化在肿瘤治疗中具有应用潜力,临床上利用DNA甲基化抑制剂阻止肿瘤转移,降低癌症恶化的风

险。本研究发现,太赫兹波干预白血病细胞后,能明显抑制细胞的恶性增殖,这表明太赫兹波会影响白血病细胞内的基因表达,进而抑制细胞存活率。

采用 RNA 测序技术对太赫兹波干预后的 K562 细胞进行测序并分析其基因表达变化的整体差异,将筛选的差异表达基因通过生物信息学分析法进行进一步的富集与聚类分析。GO 富集分析结果表明,生物过程类别中上调差异表达基因富集于大分子生物合成及代谢过程、氧化应激反应等过程,而下调差异表达基因富集于共价染色质修饰、组蛋白修饰与内肽赖氨酸乙酰化等蛋白质功能调节方面。分子功能类别中上调和下调差异表达基因均显著富集于 RNA 聚合酶活性、RNA 聚合酶与 DNA 结合以及转录因子活性等与 DNA 转录密切相关的过程中。蛋白质是生物功能的主要承载者,太赫兹波可以改变活细胞内的蛋白质结构^[18],综合 GO 富集分析结果,太赫兹波能抑制 K562 细胞的存活率可能与影响 DNA 转录、RNA 合成、蛋白质合成及功能修饰等过程有关。

KEGG 的通路富集分析结果表明,上调差异表达基因富集到广泛参与调节细胞增殖、分化与凋亡等密切相关的 MAPK 信号通路^[19],与肿瘤侵袭、转移密切相关的 C 型凝集素受体信号通路^[20]等。下调差异表达基因富集的 Notch、JAK/STAT、TGF- β 等信号通路,与肿瘤的发生发展有着密切联系。研究表明,Notch 信号通路与慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的发生发展有着紧密联系,CLL 细胞中 Notch 分子表达增加或突变以及 Notch 信号通路激活^[21-22],也可通过抑制 Notch 信号通路促进 CLL 细胞凋亡^[23]。JAK/STAT 信号通路的激活与否对调节细胞增殖速率、抗凋亡能力发挥重要的调控作用^[24],且 JAK/STAT 信号通路在白血病细胞中呈现持续性激活状态,因此,用 JAK/STAT 信号通路特异性抑制剂可以有效抑制白血病细胞的增殖与分化能力,并促进其凋亡^[24-25]。在白血病发病过程中,TGF- β 分泌增加,而抑制 TGF- β 信号通路后能有效阻滞白血病细胞的周期进程并促进白血病细胞凋亡,随着 TGF- β 信号通路的抑制,白血病细胞的迁移与侵袭能力也有所下降^[26]。

4 结 论

通过 RNA 测序及生物信息学分析太赫兹波抑制白血病 K562 细胞存活率的基因变化特征。实验

结果表明,太赫兹波可能是通过影响白血病 K562 细胞的蛋白质合成与修饰过程,调节 MAPK、C 型凝集素受体、Notch、JAK/STAT 和 TGF- β 等与白血病发生、发展有密切联系的信号通路,达到抑制 K562 细胞存活率的作用。

参 考 文 献

- [1] Tan S Z, Tan P C, Luo L Q, et al. Exposure effects of terahertz waves on primary neurons and neuron-like cells under nonthermal conditions[J]. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2019, 32(10): 739-754.
- [2] Elayan H, Eckford A W, Adve R S. Information rates of controlled protein interactions using terahertz communication[J]. *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 2021, 20(1): 9-19.
- [3] Zhang Z. Study on the terahertz absorption characteristics of ischemic brain tissue and arterial blood rat[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2015.
张章. 大鼠缺血脑组织及其动脉血的太赫兹波吸收特性研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [4] Wang X D, Song Z X, Li Y, et al. Review of DNA detection and application based on THz spectroscopy [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2020, 57(17): 170003.
王馨达, 宋正勋, 李岩, 等. 基于太赫兹光谱的 DNA 检测及应用综述[J]. *激光与光电子学进展*, 2020, 57(17): 170003.
- [5] Liu S B, Pan W W, Shen Z F, et al. Role of Daxx in inhibiting megakaryocytic differentiation of K562 cells [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2016, 32(6): 1004-1010.
刘胜兵, 潘巍巍, 沈忠飞, 等. Daxx 抑制 K562 细胞向巨核细胞分化[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(6): 1004-1010.
- [6] Xie P F, Liu X D, Sun Y W. Inspiration for terahertz radiation induced biological effects on cells [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2019, 46(6): 0614013.
谢鹏飞, 刘旭东, 孙怡雯. 太赫兹辐照细胞生物学效应研究进展[J]. *中国激光*, 2019, 46(6): 0614013.
- [7] Alexandrov B S, Phipps M L, Alexandrov L B, et al. Specificity and heterogeneity of terahertz radiation effect on gene expression in mouse mesenchymal stem cells[J]. *Scientific Reports*, 2013, 3: 1184.
- [8] Cheon H, Paik J H, Choi M, et al. Detection and manipulation of methylation in blood cancer DNA using terahertz radiation[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 6413.
- [9] Peng Y, Shi C J, Zhu Y M, et al. Qualitative and quantitative analysis algorithms based on terahertz

- spectroscopy for biomedical detection[J]. Chinese Journal of Lasers, 2019, 46(6): 0614002.
- 彭滢, 施辰君, 朱亦鸣, 等. 太赫兹光谱技术在生物医学检测中的定性与定量分析算法[J]. 中国激光, 2019, 46(6): 0614002.
- [10] Fu Z L, Li R Z, Li H Y, et al. Progress in biomedical imaging based on terahertz quantum cascade lasers[J]. Chinese Journal of Lasers, 2020, 47(2): 0207014.
- 符张龙, 李锐志, 李弘义, 等. 基于太赫兹量子级联激光器的生物医学成像研究进展[J]. 中国激光, 2020, 47(2): 0207014.
- [11] Cao Y Q, Chen J N, Zhang G X, et al. Characterization and discrimination of human colorectal cancer cells using terahertz spectroscopy [J]. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2021, 256: 119713.
- [12] Nikitkina A I, Bikmulina P Y, Gafarova E R, et al. Terahertz radiation and the skin: a review[J]. Journal of Biomedical Optics, 2021, 26(4): 043005.
- [13] Koyama S, Narita E, Shimizu Y, et al. Twenty four-hour exposure to a 0.12 THz electromagnetic field does not affect the genotoxicity, morphological changes, or expression of heat shock protein in HCE-T cells[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2016, 13(8): 793.
- [14] Zhang X X, He M X, Zhao J W, et al. Effect of 0.1 THz radiation on excitability of hippocampal neurons in Sprague Dawley rats[J]. Chinese Journal of Lasers, 2020, 47(2): 0207023.
- 张欣欣, 何明霞, 赵晋武, 等. 0.1 THz 辐射对大鼠海马神经元兴奋性的影响[J]. 中国激光, 2020, 47(2): 0207023.
- [15] Titova L V, Ayesheshim A K, Golubov A, et al. Intense THz pulses cause H2AX phosphorylation and activate DNA damage response in human skin tissue[J]. Biomedical Optics Express, 2013, 4(4): 559-568.
- [16] Alexandrov B S, Gelev V, Bishop A R, et al. DNA breathing dynamics in the presence of a terahertz field [J]. Physics Letters A, 2010, 374(10): 1214-1217.
- [17] Bock J, Fukuyo Y, Kang S, et al. Mammalian stem cells reprogramming in response to terahertz radiation [J]. PLoS One, 2010, 5(12): e15806.
- [18] Yamazaki S, Harata M, Ueno Y, et al. Propagation of THz irradiation energy through aqueous layers: demolition of actin filaments in living cells[J]. Scientific Reports, 2020, 10: 9008.
- [19] Zhang J, He H, Zeng X Q, et al. Progress in the study of drug resistance-related signaling pathway in acute myeloid leukemia[J]. Hebei Medicine, 2021, 27(1): 167-170.
- 张静, 何欢, 曾雪倩, 等. 急性髓系白血病耐药相关信号通路的研究进展[J]. 河北医学, 2021, 27(1): 167-170.
- [20] Sun L Y, Ding Z, Chen P, et al. Research progress on tolerogenic dendritic cells[J]. Life Science Research, 2020, 24(4): 314-320.
- 孙庐云, 丁喆, 陈鹏, 等. 耐受性树突状细胞的研究进展[J]. 生命科学研究, 2020, 24(4): 314-320.
- [21] Zheng R Y, Wang S J, Wang C, et al. Gene mutation in acute lymphoblastic leukemia by DNA sequencing[J]. Journal of Experimental Hematology, 2020, 28(6): 1791-1795.
- 郑如月, 王树娟, 王冲, 等. 急性淋巴细胞白血病基因突变的 DNA 测序结果分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(6): 1791-1795.
- [22] Feng C, Tian D M, Liu L H, et al. Expression of Notch signal pathway in bone marrow from patients with chronic myeloid leukemia[J]. Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences), 2016, 51(6): 735-739.
- 冯超, 田登梅, 刘丽辉, 等. 慢性髓性白血病患者骨髓中 Notch 信号通路的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2016, 51(6): 735-739.
- [23] Zhang J Y, Zhang J S, Xu Z S. Expression of notch gene and its role of anti-apoptosis and drugresistance of cells in chronic lymphocytic leukemia[J]. Journal of Experimental Hematology, 2015, 23(4): 919-924.
- 张金燕, 张桔顺, 许贞书. Notch 基因在慢性淋巴细胞白血病细胞的表达和介导抗凋亡、耐药机制的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(4): 919-924.
- [24] Zhao Y L, Liu G M, Zhang L J, et al. Inhibitors of JAK2/STAT signaling pathway and hematologic malignancies: review[J]. Journal of Experimental Hematology, 2016, 24(4): 1275-1279.
- 赵亚玲, 刘贵敏, 张丽军, 等. JAK2/STAT 信号通路抑制剂与恶性血液病[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(4): 1275-1279.
- [25] Liu J M. Relationship between JAK/STAT pathway activation and leukemia cell proliferation[J]. Guangdong Medical Journal, 2016, 37(2): 208-211.
- 刘金梅. JAK/STAT 途径活化与白血病细胞增殖之间的关系[J]. 广东医学, 2016, 37(2): 208-211.
- [26] Yang L Y, Wang L, Tang Y T, et al. Effects of TGF- β pathway inhibitor LY364947 on cell proliferation, apoptosis and invasion ability in acute myeloid leukemia[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2019, 41(2): 256-264.
- 杨丽媛, 汪路, 唐雨婷, 等. TGF- β 信号通路抑制剂 LY364947 对急性髓系白血病细胞增殖、凋亡和侵袭的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(2): 256-264.