

虎杖苷对骨髓瘤细胞的生长、凋亡及ROS/p38 MAPK 信号通路作用

白羽*, 熊文祺, 朱春龙, 李小庆
(南昌市第三医院, 南昌 330009)

[摘要] 目的:研究虎杖苷对骨髓瘤细胞生长、凋亡及ROS/p38 MAPK信号通路的作用。方法:体外培养人多发性骨髓瘤(MM)细胞系U266细胞,通过细胞增殖与活性检测(CCK-8)法检测0、20、40、80、160、200 mg·L⁻¹质量浓度虎杖苷对U266细胞生长的影响,计算其半抑制浓度(IC₅₀)。取处于对数生长期的U266细胞,随机分为空白组、虎杖苷低质量浓度(80 mg·L⁻¹)组、虎杖苷高质量浓度(160 mg·L⁻¹)组、硼替佐米(75 nmol·L⁻¹)组,经药物分组处理后,通过CCK-8法测定各组细胞活力;通过流式细胞实验测定各组细胞凋亡率;通过酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定各组细胞炎性因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)及活性氧(ROS)水平;通过蛋白免疫印迹法检测各组细胞凋亡相关因子胱天蛋白酶-9(Caspase-9)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)及p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷酸化(p)-p38 MAPK蛋白表达水平。结果:与空白组比较,不同浓度虎杖苷均可抑制U266细胞生长(P<0.05),并随浓度升高而作用增强,呈剂量依赖性,IC₅₀为156.54 mg·L⁻¹。与空白组比较,虎杖苷低、高质量浓度组和硼替佐米组细胞活力明显降低(P<0.05),凋亡率、TNF-α、IL-1β及ROS水平、细胞Caspase-9、Bax蛋白表达水平及p-p38 MAPK/p38 MAPK水平明显增高(P<0.05)。与虎杖苷低质量浓度组比较,虎杖苷高质量浓度组和硼替佐米组上述指标改善更明显(P<0.05),虎杖苷高质量浓度组和硼替佐米差异无统计学意义。结论:虎杖苷可激活ROS/p38 MAPK信号通路,促使炎性因子表达,抑制U266细胞生长,促进其凋亡。

[关键词] 虎杖苷; 多发性骨髓瘤细胞; 生长; 凋亡; 活性氧(ROS)/p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R33;R730 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)03-0104-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230393

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220530.1148.003.html>

[网络出版日期] 2022-05-30 18:37:01

Effect of Polydatin on Growth, Apoptosis, and ROS/p38 MAPK Signaling Pathway of Myeloma Cells

BAI Yu*, XIONG Wenqi, ZHU Chunlong, LI Xiaoqing
(The Third Hospital of Nanchang, Nanchang 330009, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the effects of polydatin on myeloma cell growth, apoptosis, and reactive oxygen species (ROS)/p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway. **Method:** Human multiple myeloma (MM) cell line U266 cells were cultured in vitro, and the effects of polydatin at 0, 20, 40, 80, 160, 200 mg·L⁻¹ on the growth of U266 cells were detected by cell counting kit-8 (CCK-8) assay. The half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) was calculated. U266 cells in the logarithmic growth phase were randomly divided into a control group, low- and high-dose polydatin (80 and 160 mg·L⁻¹) groups, and a bortezomib (75 nmol·L⁻¹) group. After treatment with corresponding drugs, the cell viability of each group was determined by CCK-8 assay. The apoptosis rate of each group was measured by flow cytometry. The levels of inflammatory factors, such as tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β), and ROS in each group

[收稿日期] 2021-05-21

[基金项目] 江西省卫生计生委中医药科研项目(2017A124)

[通信作者] *白羽, 硕士, 副主任医师, 从事临床血液学检验研究, E-mail: by444826970@126.com

were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The protein expression levels of apoptosis-related factors, including cysteine aspartate-specific protease-9 (Caspase-9), B-cell lymphoma-2-associated X protein (Bax), p38 MAPK, and phosphorylated (p)-p38 MAPK in each group were detected by Western blot. **Result:** Compared with the results in the control group, polydatin of different concentrations could inhibit the growth of U266 cells ($P < 0.05$), and the effect was potentiated with the increase in the concentration, with IC_{50} of $156.54 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$. Compared with the control group, the groups with drug treatment showed blunted cell viability ($P < 0.05$) and increased apoptosis rate, TNF- α , IL-1 β , and ROS levels, protein expression levels of Caspase-9, Bax, and p-p38 MAPK/p38 MAPK ($P < 0.05$). Compared with the low-dose polydatin group, the high-dose polydatin group and the bortezomib group showed improved indicators mentioned above ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the high-dose polydatin group and the bortezomib group. **Conclusion:** Polydatin can activate the ROS/p38 MAPK signaling pathway, promote the expression of inflammatory factors, inhibit the growth of U266 cells, and promote their apoptosis.

[Keywords] polydatin; multiple myeloma cells; growth; apoptosis; reactive oxygen species (ROS)/p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway

多发性骨髓瘤(MM)是一种常发生于老年人的血液性恶性肿瘤,因来源于B淋巴细胞的浆细胞恶性增殖导致,引发高钙血症、免疫球蛋白减少、肾功能不全、骨骼溶骨性病变等临床症状,难以治愈,患者中位生存期较短^[1-3]。活性氧(ROS)可诱导细胞凋亡,在肿瘤的治疗中发挥着重要作用,ROS在癌细胞中产生积累,可触发光动力杀伤肿瘤,增强一线抗癌药物硼替佐米对MM细胞的杀伤力^[4-5]。ROS/p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路对氧自由基大量产生、炎症反应、氧化应激、细胞生长及凋亡等生理病理过程起到关键的调控作用,ROS可激活p38 MAPK信号,增强其磷酸化,抑制多形性胶质母细胞瘤增殖,促进其凋亡,并增强环吡咯的抗癌活性;ROS/p38 MAPK信号介导MM的治疗过程,双氢青蒿素可激活p38 MAPK信号,进而诱导细胞凋亡,对MM起到明显的治疗作用^[6-8],由此可知,促使ROS/p38 MAPK信号传导是一种有效的MM治疗方法。虎杖苷是一种许多日常饮食中含有的天然活性成分,许多研究表明,其具有显著的抗癌能力,能明显抑制人骨肉瘤细胞株MG-63细胞、宫颈癌HeLa细胞增殖,促进其凋亡,并呈一定的浓度依赖性^[9-10],因此虎杖苷可能成为治疗MM的一种潜在药物。本文以虎杖苷处理人MM细胞系U266细胞,探索虎杖苷对U266细胞的生长、凋亡及ROS/p38 MAPK信号通路的影响。

1 材料与方法

1.1 细胞与试剂 人MM细胞系U266细胞购买于武汉益普生物科技有限公司,货号YCL-0510。DMEM培养基(含青-链霉素)、高效RIPA裂解液

(北京索莱宝科技有限公司,货号分别为R31600、R0010),胎牛血清、胰蛋白酶(美国Gibco公司,货号分别为10099-141、15050057),虎杖苷(江苏永健医药科技有限公司,货号200207-1),硼替佐米(上海宝曼生物科技有限公司,货号D5237),细胞增殖与活性检测(CCK-8)试剂盒、兔源 β -肌动蛋白(β -actin)抗体、羊抗兔二抗、兔源B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)抗体、兔源胱天蛋白酶-9(Caspase-9)抗体、兔源磷酸化(p)-p38 MAPK抗体、兔源p38 MAPK抗体、BCA试剂盒(美国Abcam公司,货号分别为ab228554、ab227387、ab150077、ab32503、ab32539、ab60999、ab170099、ab102536),磷脂结合蛋白V-异硫氰酸荧光素/碘化丙啶(AnnexinV-FITC/PI)凋亡检测试剂盒(美国Cell Singaling Technology公司,货号V13242),ROS测定试剂盒(泉州市睿信生物科技有限公司,货号RXSH0004)。

1.2 仪器 Mini-PROTEAN Tetra 性蛋白电泳仪、Model 680 性酶标仪、Trans-Blot Turb 型转膜仪(美国Bio-Rad公司),CytoFLEX 型流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司),5300 型化学发光成像系统(上海勤翔科学仪器有限公司)。

1.3 细胞培养及半抑制浓度(IC_{50})检测 购买的U266细胞快速解冻复苏,室温离心,以细胞培养液(DMEM培养基+10%胎牛血清)5 mL重悬,混匀后加入25 cm²培养瓶,平放在细胞培养箱(5% CO₂、37 °C)中培养。

取处于对数生长期的U266细胞,接种在96孔板,密度保持在约 0.5×10^5 个/mL,培养24 h后,选

6孔只加入细胞培养液,不接种细胞,设置为溶剂组,其余接种细胞的培养孔随机分为6组,每组6孔,分别以终质量浓度0、20、40、80、160、200 mg·L⁻¹的虎杖苷^[11]处理细胞,48 h后更换新的细胞培养液并加入CCK-8试剂,继续培养2 h,通过全自动酶标仪测定450 nm波长下各孔吸光度A,计算细胞活力及IC₅₀,细胞活力=(A_{药物组}-A_{溶剂组})/(A_{空白组}-A_{溶剂组})×100%。

1.4 细胞分组及处理 根据1.3项中细胞IC₅₀值,后续实验虎杖苷的浓度选择80、160 mg·L⁻¹。参照1.3项下方法,将U266细胞接种在24孔板,随机分为空白组、虎杖苷低质量浓度组、虎杖苷高质量浓度组、硼替佐米组,虎杖苷低、高质量浓度组分别以终质量浓度80、160 mg·L⁻¹的虎杖苷处理细胞,硼替佐米组以终浓度75 nmol·L⁻¹的硼替佐米^[12]处理细胞,48 h后收集各组细胞及细胞培养上清液,进行后续检测,实验进行3次,收集3份细胞材料。

1.5 细胞活力检测 将对数生长期的U266细胞,按照1.4项下的方法分组处理,并参照1.3项下CCK-8检测方法测定各组细胞活力。

1.6 细胞凋亡检测 1.4项下收集的细胞取出1份,以磷酸盐缓冲液(PBS)分别重悬后计数,取约1×10⁶个细胞,经PBS洗涤后,依次加入binding buffer 500 μL、AnnexinV-FITC 10 μL和PI 5 μL,小心吹打均匀,避光37℃孵育15 min,离心后弃去上清,细胞经PBS洗涤后,以PBS 300 μL重悬混匀,通过流式细胞仪分析其凋亡情况。

1.7 细胞ROS水平检测 1.4项下收集的细胞取出1份,以高效RIPA裂解液裂解细胞提取总蛋白,通过BCA法测定其浓度,以ROS测定试剂盒测定其中ROS水平。

1.8 TNF-α、IL-1β水平检测 1.4项下收集的细胞培养上清液取出,各组分别离心,以酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定其中TNF-α、IL-1β水平,操作步骤均按照各自试剂盒说明进行。

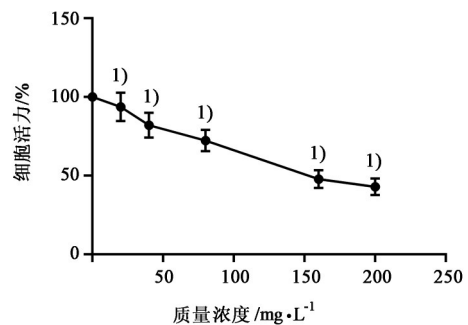
1.9 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测细胞凋亡相关因子Caspase-9、Bax、p-p38 MAPK、p38 MAPK蛋白表达 1.4项下剩余的1份细胞取出,按照1.7项方法提取总蛋白并测定其浓度,加入适量上样缓冲液后煮沸,将蛋白变性,各组分别取总蛋白20 μg上样,110 V电压下进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),然后同样电压下湿转,采用3%牛血清白蛋白溶液封闭硝酸纤维素膜上蛋白,吸出封闭液后,分别加入兔源β-actin、

Bax、Caspase-9、p-p38 MAPK、p38 MAPK一抗溶液4℃孵育过夜,吸出一抗溶液后TBST漂洗,以羊抗兔二抗溶液室温孵育2 h,吸出二抗溶液后TBST漂洗,通过增强型化学发光剂显色,使用化学发光成像系统拍照,以软件Image J分析图像蛋白条带灰度值,计算得出各组蛋白相对表达。

1.10 统计学分析 通过SPSS 24.0软件对实验数据进行统计学分析,计量数据以 $\bar{x}±s$ 表示,多组间差异比较行单因素方差分析,进一步两两比较采用最小显著性差异法(LSD)-t检验,P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度虎杖苷对U266细胞生长的影响 与空白组比较,不同质量浓度虎杖苷(20、40、80、160、200 mg·L⁻¹)均可明显抑制U266细胞生长,差异具有统计学意义(P<0.05),并随浓度升高而作用增强,呈剂量依赖性,IC₅₀为156.54 mg·L⁻¹。见图1。



注:与空白组比较¹⁾P<0.05

图1 不同浓度虎杖苷对U266细胞活力的影响

Fig. 1 Effect of different concentrations of polydatin on viability of U266 cells

2.2 虎杖苷对U266细胞活力的影响 与空白组比较,虎杖苷低、高质量浓度组和硼替佐米组细胞活力明显降低(P<0.05)。与杖苷低质量浓度组比较,虎杖苷高质量浓度组、硼替佐米组细胞活力明显降低(P<0.05);虎杖苷高质量浓度组与硼替佐米组细胞活力差异无统计学意义。见表1。

表1 虎杖苷对U266细胞活力的影响($\bar{x}±s$, n=6)

Table 1 Effect of polydatin on viability of U266 cells ($\bar{x}±s$, n=6)

组别	质量浓度/mg·L ⁻¹	细胞活力/%
空白组		100.00±0.00
虎杖苷低质量浓度组	80	72.36±10.04 ¹⁾
虎杖苷高质量浓度组	160	47.97±6.35 ^{1,2)}
硼替佐米组	75 ³⁾	48.86±5.76 ^{1,2)}

注:与空白组比较¹⁾P<0.05,与虎杖苷低质量浓度组比较²⁾P<0.05;³⁾硼替佐米单位为nmol·L⁻¹(表2-表5同)

2.3 虎杖苷对U266细胞凋亡的影响 与空白组比较,虎杖苷低、高质量浓度组和硼替佐米组细胞凋亡率明显增高($P<0.05$)。与虎杖苷低质量浓度组比较,虎杖苷高质量浓度组、硼替佐米组细胞凋亡率明显增高($P<0.05$);虎杖苷高质量浓度组和硼替佐米组细胞凋亡率差异无统计学意义。见表2。

2.4 虎杖苷对U266细胞炎性因子TNF- α 、IL-1 β 水平的影响 与空白组比较,虎杖苷低、高质量浓度组和硼替佐米组炎性因子TNF- α 、IL-1 β 水平明显增高($P<0.05$)。与虎杖苷低质量浓度组比较,虎杖苷高质量浓度组、硼替佐米组TNF- α 、IL-1 β 水平明显

表2 虎杖苷对U266细胞凋亡率的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Effect of polydatin on apoptosis rate of U266 cells ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	质量浓度/mg·L ⁻¹	细胞凋亡率/%
空白组		2.45±0.31
虎杖苷低质量浓度组	80	35.62±5.94 ¹⁾
虎杖苷高质量浓度组	160	54.98±7.03 ^{1,2)}
硼替佐米组	75 ³⁾	54.01±6.97 ^{1,2)}

增高($P<0.05$)差异具有统计学意义;虎杖苷高质量浓度组和硼替佐米组TNF- α 、IL-1 β 水平差异无统计学意义。见表3。

表3 虎杖苷对U266细胞炎性因子TNF- α 、IL-1 β 水平的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 3 Effect of polydatin on levels of inflammatory factors TNF- α and IL-1 β in U266 cells ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	质量浓度/mg·L ⁻¹	TNF- α	IL-1 β
空白组		1.56±0.13	1.31±0.16
虎杖苷低质量浓度组	80	3.69±0.42 ¹⁾	3.17±0.48 ¹⁾
虎杖苷高质量浓度组	160	5.17±0.71 ^{1,2)}	5.45±0.82 ^{1,2)}
硼替佐米组	75 ³⁾	5.08±0.96 ^{1,2)}	5.38±1.03 ^{1,2)}

2.5 虎杖苷对U266细胞凋亡相关蛋白表达的影响

与空白组比较,虎杖苷低、高质量浓度组和硼替佐米组细胞Caspase-9、Bax蛋白表达水平明显增高($P<0.05$)。与与虎杖苷低质量浓度组比较,虎杖苷高质量浓度组、硼替佐米组Caspase-9、Bax蛋白表达水平明显增高($P<0.05$);虎杖苷高质量浓度组和硼替佐米组Caspase-9、Bax蛋白表达水平差异无统计学意义。见图2、表4。

2.6 虎杖苷对U266细胞ROS/p38 MAPK通路相关因子表达的影响 研究结果显示,与空白组比较,虎杖苷低、高质量浓度组和硼替佐米组细胞ROS水平及p-p38 MAPK/p38 MAPK蛋白水平明显增高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与与虎杖苷低质量浓度组比较,虎杖苷高质量浓度组、硼替佐米组ROS水平及p-p38 MAPK/p38 MAPK蛋白水平明显增高,差异具有统计学意义($P<0.05$);虎杖苷高质量浓度组和硼替佐米组差异无统计学意义。见

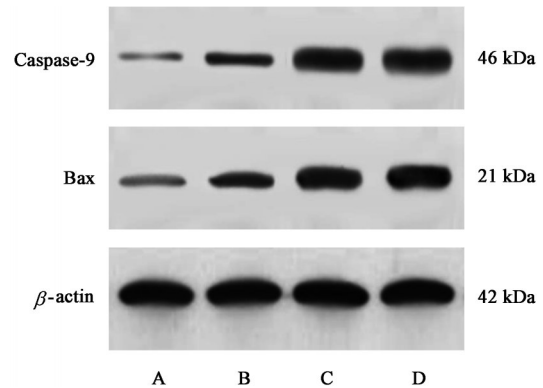


图2 各组U266细胞凋亡相关蛋白Caspase-9、Bax蛋白表达电泳
Fig. 2 Electrophoresis of apoptosis related proteins Caspase-9 and Bax of U266 cells in each group

图3、表5。

3 讨论

MM在我国发病率逐年上升,且有发病年轻化趋势,化疗是临床主要治疗手段,截至目前,还有免疫调节剂、自体造血干细胞移植、蛋白酶体抑制剂、

表4 虎杖苷对U266细胞凋亡相关蛋白Caspase-9、Bax表达的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Effect of polydatin on expression of apoptosis related proteins Caspase-9 and Bax in U266 cells ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	质量浓度/mg·L ⁻¹	Caspase-9/ β -actin	Bax/ β -actin
空白组		0.11±0.03	0.12±0.04
虎杖苷低质量浓度组	80	0.34±0.07 ¹⁾	0.33±0.08 ¹⁾
虎杖苷高质量浓度组	160	0.86±0.19 ^{1,2)}	0.81±0.17 ^{1,2)}
硼替佐米组	75 ³⁾	0.84±0.16 ^{1,2)}	0.80±0.18 ^{1,2)}

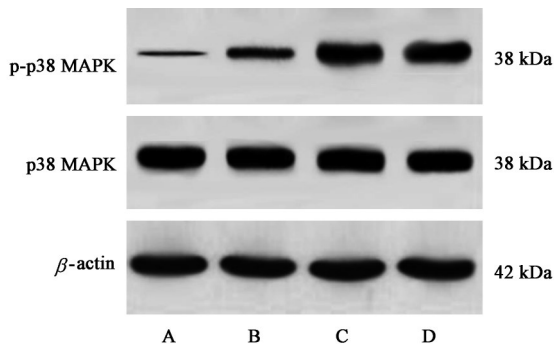


图3 各组U266细胞p-p38 MAPK、p38 MAPK蛋白表达电泳
Fig. 3 Electrophoresis of apoptosis related proteins p-p38 MAPK and p38 MAPK of U266 cells in each group

单克隆抗体等新型治疗方式得到应用,虽能提高患者生存时间,但仍然存在复发难题,有些患者预后仍不理想,因此急需探寻新的治疗策略^[13-14]。天然产物作为抗癌药物具有安全、不良反应小的优点,已成为肿瘤临床治疗的热点,虎杖苷是多种天然植物中含有的具有抗肿瘤作用的活性产物,可抑制体

外培养的人宫颈癌SiHa和HCC94细胞DNA复制,减少其增殖,并诱导其凋亡^[15];和顺铂联合应用,可增强顺铂对卵巢癌SKOV3细胞增殖的抑制作用,增强癌细胞凋亡过程^[16];虎杖苷可抑制肺癌A549细胞增殖及侵袭,且在一定质量浓度范围内,随质量浓度升高,其抗癌活性增强^[17],以上研究结果表示虎杖苷可能具有抗MM潜能。本研究以0、20、40、80、160、200 mg·L⁻¹质量浓度虎杖苷处理人MM细胞系U266细胞,CCK-8实验检测细胞活力,发现不同浓度虎杖苷均可抑制U266细胞生长,且随浓度升高而抑制增殖作用增强,并得出其IC₅₀值为156.54 mg·L⁻¹。为了更顺利进行后续实验,选择IC₅₀前后的2个浓度处理U266,结果显示,虎杖苷可明显降低U266细胞活力,增高其凋亡率、细胞Caspase-9、Bax蛋白表达水平,表明虎杖苷可下调凋亡蛋白表达,诱导MM细胞凋亡,抑制其增殖,且质量浓度越高,作用越强。

表5 虎杖苷对U266细胞ROS水平及p-p38 MAPK/p38 MAPK蛋白水平的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 5 Effect of polydatin on ROS level and p-p38 MAPK/p38 MAPK protein level in U266 cells ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	质量浓度/mg·L ⁻¹	ROS/U·kg ⁻¹	p-p38 MAPK/p38 MAPK
空白组		1.24±0.19	0.21±0.05
虎杖苷低质量浓度组	80	5.26±1.04 ¹⁾	0.43±0.09 ¹⁾
虎杖苷高质量浓度组	160	9.18±2.12 ^{1,2)}	0.90±0.14 ^{1,2)}
硼替佐米组	75 ³⁾	9.10±1.98 ^{1,2)}	0.88±0.16 ^{1,2)}

ROS泛指氧来源的自由基,有很高的化学反应活性,当其生成急剧增加时,可严重损害细胞结构,导致其变性死亡,ROS可激活p38 MAPK信号,提高其磷酸化水平,促进炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6表达合成,引发神经细胞凋亡,是治疗MM的一线药物硼替佐米诱发周围神经病变的作用机制之一^[18-19];ROS/p38 MAPK还可参与调控肿瘤的生长、凋亡过程,在抗癌治疗中发挥着关键作用,ROS大量积累,能导致MM细胞能量缺乏,诱导其凋亡,促使p38 MAPK蛋白磷酸化,可诱导细胞自噬,进而显著促进MM细胞凋亡,对MM具有明显的抗癌作用^[8,19-20],因此ROS/p38 MAPK可作为MM的一个治疗靶点,但虎杖苷对MM细胞中该信号的影响目前还不清楚。本研究结果显示,虎杖苷可明显增高MM细胞系U266炎症因子TNF- α 、IL-1 β 水平、ROS水平及p-p38 MAPK/p38 MAPK,表明虎杖苷可激活ROS/p38 MAPK信号通路,促进炎症因子表达合成,抑制U266细胞增殖,诱导其凋亡。

综上所述,虎杖苷可诱导MM细胞系U266细胞

ROS大量产生,增强p38 MAPK磷酸化,上调促炎因子表达,抑制细胞生长,诱导其凋亡,激活ROS/p38 MAPK信号通路可能是其作用机制,为临床MM的治疗提供了一种新的手段,但本文对其作用机制只进行了初步探索,存在一定不足,后续将通过回复实验进行验证。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] NEUSE C J, LOMAS O C, SCHLIEMANN C, et al. Genome instability in multiple myeloma [J]. Leukemia, 2020, 34(11): 2887-2897.
- [2] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management [J]. Am J Hematol, 2020, 95(5): 548-567.
- [3] MINNIE S A, HILL G R. Immunotherapy of multiple myeloma [J]. J Clin Invest, 2020, 130(4): 1565-1575.
- [4] ZHANG M, WENG Y, CAO Z, et al. ROS-activatable siRNA-engineered polyplex for NIR-triggered synergistic cancer treatment [J]. ACS Appl Mater

- Interfaces,2020,12(29):32289-32300.
- [5] CAILLOT M, ZYLBERSZTEJN F, MAITRE E, et al. ROS overproduction sensitises myeloma cells to bortezomib-induced apoptosis and alleviates tumour microenvironment-mediated cell resistance [J]. Cells, 2020,9(11):2357-2377.
- [6] SU Z, HAN S, JIN Q, et al. Ciclopirox and bortezomib synergistically inhibits glioblastoma multiforme growth via simultaneously enhancing JNK/p38 MAPK and NF- κ B signaling[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(3): 251-263.
- [7] SONCINI D, MINETTO P, MARTINUZZI C, et al. Amino acid depletion triggered by *L*-asparaginase sensitizes MM cells to carfilzomib by inducing mitochondria ROS-mediated cell death[J]. Blood Adv, 2020,4(18):4312-4326.
- [8] WU X, LIU Y, ZHANG E, et al. Dihydroartemisinin modulates apoptosis and autophagy in multiple myeloma through the p38/MAPK and Wnt/ β -catenin signaling pathways[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020(4):6096391-6096401.
- [9] JIANG C Q, MA L L, LV Z D, et al. Polydatin induces apoptosis and autophagy via STAT3 signaling in human osteosarcoma MG-63 cells [J]. J Nat Med, 2020,74(3):533-544.
- [10] 潘纪红,王海滨,杜晓飞,等. 虎杖苷通过PI3K/Akt/mTOR信号通路诱导人宫颈癌细胞凋亡的初步研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(12):2345-2349.
- [11] 钟华林,李玲波,覃焕桦,等. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨虎杖苷诱导鼻咽癌细胞凋亡的初步研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2019,26(10):536-540.
- [12] 卢燕华,涂先吾,彭红华,等. RACK1对硼替佐米诱导的多发性骨髓瘤细胞凋亡及MAPK/ERK通路的影响[J]. 现代生物医学进展,2019,19(24):4637-4641.
- [13] JAGOSKY M H, USMANI S Z. Extramedullary disease in multiple myeloma[J]. Curr Hematol Malig Rep,2020,15(2):62-71.
- [14] GUZDAR A, COSTELLO C. Supportive care in multiple myeloma[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2020, 15(2):56-61.
- [15] 陈佳权,陈典,方喜平. 虎杖苷对人宫颈癌SiHa和HCC94细胞增殖与凋亡的影响[J]. 解剖学研究, 2019,41(5):425-429.
- [16] 孙雅,赵咏梅,齐光照,等. 虎杖苷与顺铂联合增强卵巢癌SKOV3细胞的凋亡作用[J]. 中国医药生物技术,2019,14(6):506-511.
- [17] 孙蓓,叶因涛. 虎杖苷对肺癌A549细胞增殖和侵袭的抑制作用及机制探讨[J]. 天津医药,2019,47(3): 255-259.
- [18] GUO Y, XU X, HUANG J, et al. The actions and mechanisms of P2X7R and p38 MAPK activation in mediating bortezomib-induced neuropathic pain [J]. Biomed Res Int,2020,2020:8143754.
- [19] FUCCI C, RESNATI M, RIVA E, et al. The interaction of the tumor suppressor FAM46C with p62 and FNDC3 proteins integrates protein and secretory homeostasis[J]. Cell Rep,2020,32(12):108162.
- [20] TANG R, ZHELEZNYAK A, MIXDORF M, et al. Osteotropic radiolabeled nanophotosensitizer for imaging and treating multiple myeloma [J]. ACS Nano,2020,14(4):4255-4264.

[责任编辑 王鑫]