

• 论 著 •

## JNK 信号通路活化与 BCMA 表达对 MM 细胞的作用研究

徐光<sup>1</sup>, 班永宏<sup>1</sup>, 鞠少卿<sup>2</sup>, 朱宝立<sup>1△</sup>

(1. 江苏省疾病预防控制中心, 南京 210028; 2. 江苏省南通大学附属医院医学检验中心 226001)

**摘要:**目的 研究多发性骨髓瘤(MM)细胞中 B 细胞活化因子(BAFF)及 B 细胞成熟抗原(BCMA)的表达及作用, JNK 信号通路的表达及活化情况, 探讨 JNK 信号通路活化与 BCMA 表达间的相互作用。方法 采用实时荧光定量(QRT)-聚合酶链式反应(PCR)检测 MM 患者及健康对照者单核细胞(PBMCs)中 BAFF 及其受体 BCMA、TACI、BAFF-R 的表达。采用 Western Blot 方法检测 MM 细胞中 BCMA 蛋白的表达及信号通路蛋白 ERK、p-ERK、JNK、p-JNK、p38 及 p-p38 的表达及活化情况; 采用 WST-1 法检测 MM 细胞的增殖与存活。结果 MM 患者 PBMCs 中 BAFF 及 BCMA 的表达显著高于健康对照者。人 BAFF 重组体(rhBAFF)促进 MM 细胞的增殖, Si-BCMA 可抑制 rhBAFF 对 MM 细胞的增殖作用。除了 ERK、JNK 及 p38 的表达外, MM 细胞中还有活化蛋白 p-JNK 的表达。Si-BCMA 可下调 p-JNK 的表达, JNK 信号通路抑制剂可下调 p-JNK 及 BCMA 的表达。结论 MM 细胞中, BAFF 通过 BCMA 促进 MM 细胞增殖。JNK 信号通路活化与 BCMA 表达相互作用, 共同促进 MM 细胞的增殖与存活。

**关键词:** 多发性骨髓瘤; B 细胞活化因子; B 细胞成熟抗原; JNK 信号通路

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.22.009

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)22-3117-04

## Interaction between JNK signal pathway activation and BCMA expression collectively promotes the survival of multiple myeloma cells

XU Guang<sup>1</sup>, BAN Yonghong<sup>1</sup>, JU Shaoqing<sup>2</sup>, ZHU Baoli<sup>1△</sup>

(1. Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing, Jiangsu 210028, China;

2. Medical Laboratory Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression and role of B-cell activating factor(BAFF) and B-cell maturation antigen(BCMA) in multiple myeloma(MM) cells, expression and activation of JNK signal pathway and to explore the interaction between JNK signal pathway activation and BCMA expression. **Methods** The expression of BAFF and its receptor BCMA, TACI and BAFF-R in peripheral blood mononuclear cells(PBMCs) of MM patients and healthy controls were detected by the quantitative real-time fluorescence PCR(QRT-PCR). Western blot was adopted to detect the expression of BCMA protein and the expression and activation of signal pathway protein ERK, p-ERK, JNK, p-JNK, p38 and p-p38. MM cell proliferation and survival were measured by WST-1 assay. **Results** The expression of BAFF and BCMA in PBMCs of MM patients was significantly higher than that of healthy controls. Recombinant human BAFF(rhBAFF) promoted the proliferation of MM cells, while Si-BCMA could restrain the proliferative effect of rhBAFF on MM cells. In addition to the expression of ERK, JNK, p38, p-JNK was also expressed in MM cell lines. Si-BCMA could down-regulate the expression of p-JNK, while the JNK pathway inhibitor could down-regulate the expression of p-JNK and BCMA. **Conclusion** BAFF promotes the proliferation of MM cells via BCMA. The interaction between JNK signal pathway activation and BCMA expression commonly promotes the proliferation and survival of MM cells.

**Key words:** multiple myeloma; B cell-activating factor; B-cell maturation antigen; JNK signal pathway

多发性骨髓瘤(MM)是常见的 B 细胞恶性肿瘤, 以骨髓中异常浆细胞的过度增生、骨损伤及免疫缺陷为特征。尽管近年来 MM 的治疗取得了显著进步, 但其平均 5 年存活率及 10 年存活率仅为 32% 及 3%, 仍然不可能完全治愈 MM。研究证实, 细胞因子白细胞介素(IL)-6、IL-10、干扰素(INF)- $\alpha$ 、B 细胞活化因子(BAFF)等促进 MM 细胞生长及介导细胞耐药<sup>[1-2]</sup>, 且 BAFF 的表达影响 MM 细胞的存活、增殖、转移及耐药<sup>[3]</sup>。

BAFF 是肿瘤坏死因子(TNF)超家族的成员之一, 属 II 型跨膜蛋白, 通过与 B 细胞成熟抗原(BCMA)、穿膜蛋白活化物(TACI)、BAFF 受体(BAFF-R)结合来调节 B 细胞的活化、增生和分泌<sup>[4-5]</sup>。异常的 BAFF 表达可调节 MM 细胞的增殖, 表明其受体在促进肿瘤生长的过程中发挥一定作用。有研究报道, BAFF-R 是 B 细胞发生及存活的主要受体, TACI 在调节 B 细胞稳态及自身免疫方面起重要负调控作用, 而 MM 标本中 BCMA 的持续表达表明 BCMA 可作为调控恶性浆细胞促存活

途径的主要受体。将上述分子作为治疗肿瘤(包括 MM)的潜在靶点, 极大地引起了研究者的兴趣。抗 BAFF 抗体、TACI-Fc 及 BR3-Fc 在自身免疫性疾病和 B 细胞恶性肿瘤中的作用仍需进一步临床试验评估; 同时, 破坏 BCMA 免疫球蛋白 Fc 段或 BCMA 抗体也被认为是一种控制恶性肿瘤的治疗策略, 但目前仍不可能完全治愈 B 细胞恶性肿瘤。有研究表明, BAFF 与 BCMA 或 TACI 结合后, 可激活不同信号通路, 如 NF- $\kappa$ B、p38 MAPK 及 JNK 信号通路。尽管信号通路活化和 BCMA 表达在细胞存活与增殖中都有重要作用, 但在 MM 细胞中两者是否存在相互作用及其作用机制仍不清楚。

本试验拟研究 MM 细胞中 BCMA 表达及 JNK 信号通路活化情况, 初步探讨 JNK 信号通路与 BCMA 表达间的相互关系, 进一步明确 MM 细胞发生发展机制, 为 MM 的治疗提供新思路。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取南通大学附属医院收治的 MM 患者 18

例,平均年龄为(60.0±10.0)岁。所有患者均符合 MM 诊断标准。患者主要特征为骨痛、疲乏、浆细胞浸润、感染和肾功能受损,均排除类风湿关节炎(RA)、中枢神经系统疾病、糖尿病等疾病。健康对照者 23 例。收集外周血 3 mL,采用 Ficoll 淋巴细胞分离液分离单核细胞(PBMCs),-80 °C 保存备用。

**1.2 仪器与试剂** 采用人重组 BAFF(rhBAFF,美国 R&D 公司),JNK 信号通路特异性抑制剂 SP600125(美国 Sigma 公司),BAFF 抗体、BCMA 抗体(美国 R & D 公司),兔抗 ERK 抗体、兔抗磷酸化 ERK 抗体、兔抗 p38 抗体、兔抗磷酸化 p38 抗体、兔抗 JNK 抗体、兔抗磷酸化 JNK 抗体(美国 Cell Signal 公司),β-Actin 抗体(美国 SANTA CRUZ 公司),TRIzol(Invitrogen 公司),山羊抗兔 IgG(H+L),山羊抗鼠 IgG(H+L),BeyoECL Plus(超敏 ECL 化学发光试剂盒),WST-1 细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒(碧云天)。

**1.3 细胞培养** 采用 RPMI1640 完全培养基[RPMI1640 基础培养基+10%胎牛血清(FBS)+1%青霉素、链霉素及谷氨酰胺],37 °C、5%CO<sub>2</sub> 条件下培养人 MM 细胞株 U266。2 周后培养基中需补充 1% 200 mmol/L 谷氨酰胺。

**1.4 荧光定量(QRT)-聚合酶链式反应(PCR)** 用 TRIzol 法提取细胞总 RNA,并用紫外分光光度仪测定总 RNA 水平。分别取等量 RNA 以逆转录试剂盒逆转合成 cDNA,以 cDNA 为模板,进行 PCR 扩增。BAFF 引物序列:上游引物 5'-TGT CAC CGC GGG ACT GAA AAT CT-3',下游引物 5'-TGT CTG CAA TCA GTT GCA AGC AGT-3';BAFF-R 上游引物 5'-CTT TCT GGG ACC AGG CTA ACC-3',下游引物 5'-TTC AAG GGC TGT CAA AGA TGG T-3';BCMA 上游引物 5'-GCA TCA AGA GCA AAC CGA AGG-3',下游引物 5'-TCT ATC TCC GTA GCA CTC AAA GC-3';TAC1 上游引物 5'-GCT GAA GCT GAG TGC AGA TCA-3',下游引物 5'-CCC TCT TCT TGA GGA AGC AGG-3'。同时以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参照进行扩增。GAPDH 上游引物 5'-TGC TGT TCT GAC TGG AGT TG-3',下游引物 5'-GCT GTC TTG CTG CCT CAC-3'。反应终体积 20 μL 中,10 μL SYBR Green I mix (Rox),3 μL cDNA,上下游引物各 0.5 μL。反应条件:95 °C 预变性 10 min,随后 95 °C 15 s、60 °C 15 s、72 °C 31 s,重复 40 个循环。

**1.5 WST-1 细胞增殖检测** 收集对数生长期 U266 细胞,调节细胞密度,加入 96 孔板,每孔加入约 3 000 个细胞,再加入一定体积干预物质,每孔补加培养基至 100 μL。每孔加入 10 μL WST 溶液,培养 2 h 后,用酶标仪以 450 nm(650 nm 参考)波长测量各孔的吸光度值。每组设定 3 个复孔。重复试验 3 次,取其均值。

**1.6 Western Blot** 分别提取细胞总蛋白,BCA 法测定蛋白水平,根据标准曲线计算出蛋白水平。取 50 μg 总蛋白进行 150 g/L SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,并在恒流 300 mA 下 120 min 将蛋白从 SDS-PAGE 凝胶转至 PVDF 膜。50 g/L 的脱脂奶粉/TBST 液封闭。一抗 JNK、p-JNK、ERK、p-ERK、p38、p-p38、BAFF、BCMA 及 β-actin 抗体 4 °C 孵育过夜。加二抗(山羊抗兔 IgG 或山羊抗鼠 IgG),室温孵育 2 h,用增强化学发光(ECL)进行显影。

**1.7 细胞转染** 转染前 1 d,收集对数生长期的细胞,以 1×10<sup>6</sup>/mL 细胞密度接种于六孔板内,每孔接种 2 mL。培养至细胞融合度为 70%~80%。BCMA-SiRNA 或非特异性 SiRNA 与转染试剂混合,轻柔混匀,室温放置 20 min。将转染混合物

以 40 nmol/L 水平加入到细胞悬液内,前后摇晃孔板,轻轻混匀。细胞于 CO<sub>2</sub> 培养箱中 37 °C 温育 8 h 后更换培养基,继续培养 48 h,再进行转染后的其他检测步骤。

**1.8 统计学处理** 采用 SPSS21.0 统计软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

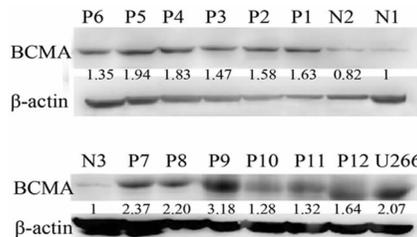
**2 结 果**

**2.1 BAFF 及其受体在 MM 细胞株及 MM 患者细胞中的表达** 收取 MM 患者及健康对照者 PBMCs 提取总 RNA 及总蛋白,QRT-PCR 试验结果,见表 1。18 例 MM 患者 PBMCs 中 BAFF、BCMA 的表达(1.51±0.24、1.21±0.15)显著高于 23 例健康对照者(0.74±0.20、0.70±0.08),Western Blot 检测总蛋白结果显示 MM 患者 PBMCs 及 MM 细胞株 U266 细胞中 BCMA 的表达显著高于健康对照者,见图 1。结果表明 MM 细胞中 BAFF 和 BCMA 均高表达,因此,笔者后续试验着重于两者异常表达对 MM 细胞的作用及其相互作用。

表 1 PBMCs 中 BAFF 及其受体的表达( $\bar{x} \pm s$ )

项目	n	BAFF	BCMA	TAC1	BAFF-R
健康对照者	23	0.74±0.20	0.70±0.08	0.69±0.06	0.78±0.21
MM 患者	18	1.51±0.24 <sup>#</sup>	1.21±0.15 <sup>#</sup>	0.52±0.15 <sup>#</sup>	1.72±0.13 <sup>#</sup>

注:与健康对照者比较,<sup>#</sup>*P*<0.05。



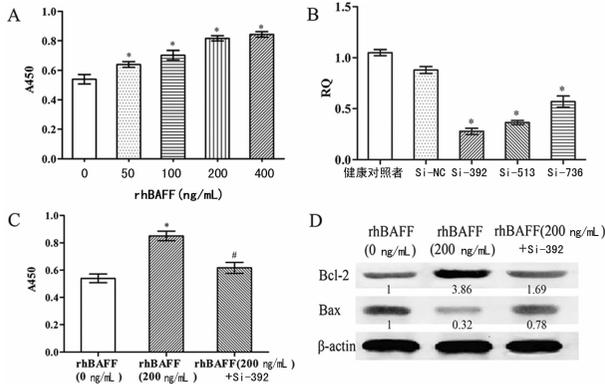
注:采用 Western Blot,P 为 MM 患者,N 为健康对照者。

图 1 MM 患者及健康对照者 PBMCs 和 U266 细胞中 BCMA 的表达

**2.2 BAFF 通过 BCMA 促进 MM 细胞生长** 为进一步明确 BAFF 及 BCMA 对 MM 细胞生长的作用,笔者分别用 rhBAFF 和 BCMA-SiRNA 干预后行 WST-1 细胞增殖试验,结果显示:随着 rhBAFF 水平的增加(50、100、200、400 ng/mL),U266 细胞的增殖显著增加,见图 2A。不同 BCMA-SiRNA 转染 U266 细胞筛选出最有效的 SiRNA(即 Si-392)用于后续试验,见图 2B。rhBAFF 和 Si-392 共同干预 U266 细胞,WST-1 细胞增殖试验结果显示,Si-392 可抑制 rhBAFF 的促增殖作用,见图 2C。rhBAFF 和 Si-392 干预后提取总蛋白,Western Blot 检测 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达,结果显示:rhBAFF 能上调 Bcl-2 蛋白的表达,下调 Bax 蛋白的表达,而 Si-392 能抑制 rhBAFF 上述作用,见图 2D。结果表明,BAFF 通过 BCMA 促进 MM 细胞生长,抑制细胞凋亡。

**2.3 MM 细胞中 BAFF 及 BCMA 参与的信号通路** 有研究报道,MM 细胞中 NF-κB 通路的活化介导了 BAFF 促存活、增殖、分化和转移。笔者前期研究发现,rhBAFF 可诱导 NF-κB 活化增加<sup>[6]</sup>。为研究 MM 细胞中 rhBAFF 对 MAPK 信号通路蛋白表达与活化情况的影响,rhBAFF 干预后收集 U266 细胞提取总蛋白。Western Blot 结果显示,随着 rhBAFF 水平增加,ERK、JNK、p38 及活化蛋白 p-JNK 的表达上调,未见 p-p38 及 p-ERK 的表达,见图 3A。上述结果表明,MM 细胞中有

JNK 信号通路的活化,且 rhBAFF 可诱导 JNK 信号通路的活化。rhBAFF 和/或 Si-392 干预 U266 细胞后行 Western Blot, 结果显示 rhBAFF 可上调 p-JNK 的表达, Si-392 可下调 p-JNK 的表达,且 Si-392 可部分抑制 rhBAFF 对 p-JNK 的上调作用, 如图 3B。上述结果表明, BAFF 及 BCMA 均可诱导 JNK 信号通路的活化,且 BAFF 诱导 JNK 活化的作用具有 BCMA 依赖性。



注: A 为 WST-1 细胞增殖试验检测不同水平 rhBAFF 对 U266 细胞增殖的影响; B 为 QRT-PCR 筛选最有效的 BCMA 沉默基因; C 为 WST-1 细胞增殖试验检测 rhBAFF 及 si-392 对 U266 细胞增殖的影响; D 为 Western Blot 检测 rhBAFF 及 si-392 对 U266 中凋亡蛋白及抗凋亡蛋白的影响; \*  $P < 0.05$ 。

图 2 BAFF 通过 BCMA 诱导细胞的生长

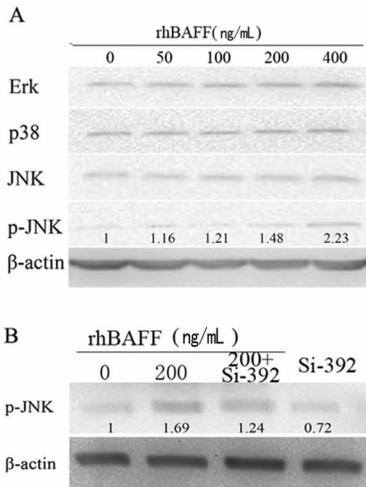
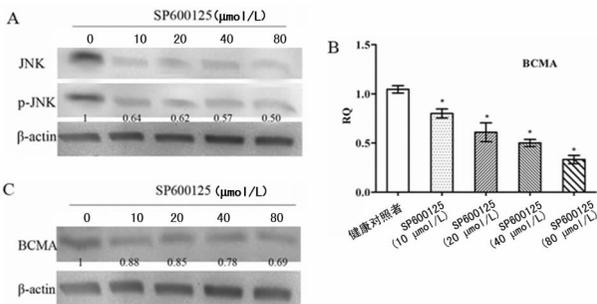


图 3 BAFF 通过 BCMA 诱导 JNK 信号通路的活化



注: A 为 Western Blot 检测不同水平 SP600125 对 p-JNK 蛋白表达的影响; B 为 QRT-PCR 检测 SP600125 对 BCMA 基因表达的影响; C 为 Western Blot 检测 SP600125 对 BCMA 蛋白表达的影响; \*  $P < 0.05$ 。

图 4 MM 细胞中 JNK 信号通路调节 BCMA 的表达

2.4 JNK 信号通路调节 BCMA 的表达 不同水平的 JNK 信号通路抑制剂 SP60015 (10, 20, 40, 80  $\mu$ M) 作用于 U266 细胞, 48 h 后提取总 RNA 和总蛋白。Western Blot 结果显示, 随着抑制剂 SP60015 水平的增加, p-JNK 的表达逐渐下降, JNK 通路活化显著受抑制, 见图 4A。QRT-PCR 及 Western Blot 检测 BCMA 表达, 结果均显示, 随着抑制剂 SP60015 水平的增加, BCMA 的表达逐渐减低, 见图 4B、4C。结果表明, JNK 通路活化可调节 BCMA 表达, JNK 通路活化与 BCMA 表达呈正相关。

### 3 讨论

MM 是骨髓内浆细胞异常增生的一种恶性肿瘤, 由于骨髓中有大量异常浆细胞增殖, 引起溶骨性破坏, 临床主要表现为贫血、骨痛等<sup>[7]</sup>。尽管初始化疗药物对大多数 MM 患者有一定疗效, 但最后几乎所有患者由于药物耐受而复发。预计从 2010 年到 2030 年, MM 复发患者将增长 57%, 故寻找有效治疗措施成为未来医学界的主要奋斗目标<sup>[8]</sup>。有文献报道, BAFF 可调控恶性 B 细胞的增殖, BAFF 及其受体参与了 MM 的存活、分化与增殖, 在 MM 的病理生理中发挥重要作用。也有研究发现, 可溶性 BCMA 在骨髓瘤患者中高表达, 其表达高低与患者疾病进展及预后具有相关性。除此之外, 有报道称 BCMA 可诱导霍奇金淋巴瘤细胞的存活与增殖<sup>[9]</sup>。上述所有结果表明, BAFF-BCMA 轴在 B 细胞肿瘤的细胞生理中至关重要。

尽管临床前试验及早期临床试验表明, 某些单克隆抗体可作为治疗 MM 的潜在靶点<sup>[10-11]</sup>, 但是否有明确临床效果仍未见报道。故寻求对 MM 有效的新免疫学疗法依然重要。在前期研究中, 笔者发现 MM 患者 PBMCs 和 U266 细胞系中 BAFF 及 BCMA 高表达并促进细胞增殖。本研究结果显示, rhBAFF 可上调 U266 细胞的增殖和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 而 Si-392 沉默 BCMA 表达后, 可抵消 rhBAFF 的上调作用, 结果表明 BAFF 通过 BCMA 促进 MM 细胞的增殖。

BAFF 可活化经典及非经典 NF- $\kappa$ B 通路、JNK 信号通路等, 上述通路的活化可促进 MM 细胞的存活与增殖<sup>[9, 12]</sup>。BAFF 与 BCMA、TACI 或 BAFF-R 的结合可活化经典及非经典 NF- $\kappa$ B 通路, 进而上调抗凋亡蛋白表达, 下调凋亡蛋白表达。本研究中, 笔者采用 U266 细胞筛选通路活化蛋白表达, 结果显示 p-JNK 表达即 MM 细胞中有 JNK 信号通路活化。随后, 笔者经 Western Blot 验证了 JNK 信号通路活化对 MM 细胞增殖的作用及对 BCMA 表达的影响, 即 JNK 信号通路活化可促进 MM 细胞增殖, 抑制 JNK 信号通路活化可下调 BCMA 的表达。笔者以 rhBAFF 及 BCMA 的 Si-392 干预 U266 细胞后, 采用 Western Blot 检测 p-JNK 的表达, 结果显示 rhBAFF 上调 p-JNK 的表达, Si-392 可抑制 rhBAFF 对 p-JNK 的上调作用。上述结果表明 BCMA 参与了 JNK 信号通路的活化, BAFF 通过 BCMA 活化 JNK 信号通路。由于 JNK 信号通路活化和 BCMA 表达都可促进 MM 细胞的存活与增殖, 且彼此相互影响, 所以笔者有理由认为, JNK 信号通路活化和 BCMA 表达间可形成正反馈回路, 共同促进 MM 细胞的存活与增殖。

本研究发现, 在 MM 中有 JNK 信号通路活化和 BCMA 表达, 且 JNK 信号通路活化可上调 BCMA 表达, 沉默 BCMA 表达可抑制 JNK 信号通路活化。JNK 信号通路活化和 BCMA 表达相互影响, 共同促进 MM 细胞的存活与增殖。本研究初步探讨了 JNK 信号通路、BCMA 及 MM 三者(下转第 3122 页)

胞内叶酸吸收、转运、和代谢产生作用,进而可能影响胎儿正常的组织发育<sup>[9]</sup>。裴丽君等<sup>[10]</sup>研究发现,当胎儿携带有 rfc1 gg 突变基因型且母体不能利用补充的叶酸时,胎儿患神经管缺陷的风险性增加。本研究中,MTRR A66G 和 RFC1 A80G 基因多态性在唐氏高、低危组中的分布比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),可能不是唐氏风险的高危因素。

综上所述,叶酸代谢基因单独突变可以成为唐氏综合征的高风险因素,不同基因间的协同突变可能也是引起唐氏综合征高风险的危险因素。本研究通过对孕中期妇女叶酸代谢基因的联合检测,采用 Logistic 回归进行基因与唐氏综合征高风险的相关分析,初步筛选出相关突变基因,为孕妇根据基因型进行合理个体化叶酸补充提供理论依据,对降低唐氏综合征高危风险性起到一定作用。

参考文献

[1] Zampieri BL, Biselli JM, Goloni-Bertollo EM, et al. Maternal risk for Down syndrome is modulated by genes involved in folate metabolism[J]. Dis Markers, 2012, 32(2):73-81.  
 [2] Al-Gazali LI, Padmanabhan R, Melnyk S, et al. Abnormal folate metabolism and genetic polymorphism of the folate pathway in a child with Down syndrome and neural tube defect[J]. Am J Med Genet, 2001, 103(2):128-32.  
 [3] James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome[J]. Am J Clin Nutr, 1999, 70(4):495-501.  
 [4] Liao YP, Bao MS, Liu CQ, et al. Folate gene polymorphism and the risk of Down syndrome pregnancies in

young Chinese women[J]. Yi Chuan, 2010, 32(5):461-466.

[5] Sadiq MF, Al-Refai EA, Al-Nasser A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms C677T and A1298C as maternal risk factors for Down syndrome in Jordan[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2011, 15(1/2):51-57.  
 [6] Put NM, Gabreels F, Stevens EM, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects[J]. Am J Hum Genet, 1998, 62(5):1044-1051.  
 [7] Hobbs CA, Sherman SL, Yi P, et al. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2000, 67(3):623-630.  
 [8] Barbosa PR, Stabler SP, Machado AL, et al. Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women [J]. Eur J Clin Nutr, 2008, 62(8):1010-1021.  
 [9] Prasad PD, Ramamoorthy S, Leibach FH, et al. Molecular cloning of the human placental folate transporter[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 206(2):681-687.  
 [10] 裴丽君, 朱慧萍, 李智文, 等. 神经管畸形患儿还原叶酸载体基因和叶酸之间交互作用[J]. 中华医学遗传学杂志, 2005, 22(3):284-287.

(收稿日期:2016-04-08 修回日期:2016-07-03)

(上接第 3119 页)

间的关系,揭示了 MM 细胞中 JNK 信号通路活化和 BCMA 表达间存在正反馈回路,为 MM 的治疗提供了 1 个新的免疫靶点。

参考文献

[1] Comert M, Gunes AE, Sahin F, et al. Quality of life and supportive care in multiple myeloma[J]. Turk J Haematol, 2013, 30(3):234-246.  
 [2] Andrews SW, Kabrah S, May JE, et al. Multiple myeloma: the bone marrow microenvironment and its relation to treatment[J]. Br J Biomed Sci, 2013, 70(3):110-120.  
 [3] Terpos E, Christoulas D. Effects of proteasome inhibitors on bone cancer[J]. Bonekey Rep, 2013, 14(2):395.  
 [4] Fragioudaki M, Boula A, Tsiarakis G, et al. B cell-activating factor: its clinical significance in multiple myeloma patients[J]. Ann Hematol, 2012, 91(9):1413-1418.  
 [5] Fragioudaki M, Tsiarakis G, Pappa CA, et al. Serum BAFF levels are related to angiogenesis and prognosis in patients with multiple myeloma[J]. Leuk Res, 2012, 36(8):1004-1008.  
 [6] Shen X, Zhu W, Zhang X, et al. A role of both NF- B pathways in expression and transcription regulation of

BAFF-R gene in multiple myeloma cells[J]. Mol Cell Biochem, 2011, 357(1/2):21-30.

[7] Garfall AL, Fraietta JA, Maus MV. Immunotherapy with Chimeric Antigen Receptors for Multiple Myeloma[J]. Discov Med, 2014, 91(17):37-46.  
 [8] Orłowski RZ. Why proteasome inhibitors cannot eradicate multiple myeloma[J]. Cancer Cell, 2013, 24(3):275-277.  
 [9] Hengeveld PJ, Kersten MJ. B-cell activating factor in the pathophysiology of multiple myeloma: a target for therapy [J]. Blood Cancer J, 2015, 5(2):e282.  
 [10] Richardson PG, Lonial S, Jakubowiak AJ, et al. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2011, 154(6):745-754.  
 [11] Donk NW, Kamps S, Mutis T, et al. Monoclonal antibody-based therapy as a new treatment strategy in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2012, 26(2):199-213.  
 [12] Xu G, Shen XJ, Pu J, et al. BLyS expression and JNK activation may form a feedback loop to promote survival and proliferation of multiple myeloma cells [J]. Cytokine, 2012, 60(2):505-513.

(收稿日期:2016-03-21 修回日期:2016-06-18)