

· 论 著 ·

激活蛋白-1 家族成员 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun 在初诊 多发性骨髓瘤中的表达及临床意义*

燕法红¹, 邱志远¹, 李乾鹏¹, 高伟杰², 曹荣旋¹, 王宝宏^{1△}

1. 潍坊医学院第一附属医院/潍坊市人民医院血液内科, 山东潍坊 261041; 2. 潍坊医学院, 山东潍坊 261053

摘要:目的 探讨激活蛋白-1(AP-1)家族成员 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun 在初诊多发性骨髓瘤(MM)中的表达及临床意义。方法 选取 40 例初诊 MM 患者,应用实时荧光定量 PCR 检测患者骨髓中 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平,比较不同性别、国际分期系统(ISS)分期的 MM 患者上述各项指标水平;分析 MM 患者 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平与临床指标[年龄、血清 β_2 -微球蛋白、血红蛋白、清蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、血肌酐、血钙、骨髓浆细胞比例]水平间的相关性。结果 不同性别、不同 ISS 分期 MM 患者 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。MM 患者 JunB mRNA 表达水平与 GLO 水平呈正相关($r=0.320, P=0.044$);c-Maf mRNA 表达水平与 GLO 水平呈正相关($r=0.350, P=0.027$),与 ALB 水平呈负相关($r=-0.316, P=0.047$);c-Fos mRNA 表达水平与血钙水平呈正相关($r=0.317, P=0.046$);c-Jun mRNA 表达水平与各项临床指标水平均无相关性($P>0.05$)。结论 AP-1 家族成员 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平与 MM 患者性别、ISS 分期无明显关系;而 JunB、c-Maf mRNA 表达水平与 MM 患者蛋白合成能力相关,c-Fos mRNA 表达水平与 MM 患者溶骨程度相关,JunB、c-Fos、c-Maf 在 MM 的发生及发展中可能发挥了一定作用。

关键词:激活蛋白-1; JunB; c-Maf; c-Fos; c-Jun; 多发性骨髓瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.008 **中图法分类号:**R733.3

文章编号:1673-4130(2022)23-2852-06

文献标志码:A

Expression and clinical significance of activator protein-1 family members JunB, c-Maf, c-Fos and c-Jun in newly diagnosed multiple myeloma*

YAN Fahong¹, QIU Zhiyuan¹, LI Qianpeng¹, GAO Weijie², CAO Rongxuan¹, WANG Baohong^{1△}

1. Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Weifang Medical University/Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261041, China; 2. Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China

Abstract: Objective To explore the expression and clinical significance of activator protein-1 (AP-1) family members JunB, c-Maf, c-Fos and c-Jun in newly diagnosed multiple myeloma (MM). **Methods** Forty newly diagnosed MM patients were selected, and the expression levels of JunB, c-Maf, c-Fos and c-Jun mRNA in bone marrow of the patients were detected by real-time fluorescent quantitative PCR. The levels of the above indexes in MM patients with different genders and International Staging System (ISS) stages were compared. The correlation between JunB, c-Maf, c-Fos, c-Jun mRNA expression levels and clinical indicators [age, serum β_2 -microglobulin, hemoglobin, albumin (ALB), globulin (GLO), serum creatinine, serum calcium, bone marrow plasma cell ratio] levels of MM patients was analyzed. **Results** There was no significant difference in the expression levels of JunB, c-Maf, c-Fos and c-Jun mRNA in MM patients with different genders and ISS stages ($P>0.05$). JunB mRNA expression level was positively correlated with GLO level in MM patients ($r=0.320, P=0.044$). c-Maf mRNA expression level was positively correlated with GLO level in MM patients ($r=0.350, P=0.027$), and negatively correlated with ALB level in MM patients ($r=-0.316, P=0.047$). c-Fos mRNA expression level was positively correlated with serum calcium level in MM patients ($r=0.317, P=0.046$). There was no correlation between c-Jun mRNA expression level and clinical indicators levels in MM patients ($P>0.05$). **Conclusion** The expression levels of JunB, c-Maf, c-Fos and c-Jun mRNA of AP-1 family members are not significantly correlated with gender and ISS stages of MM patients. The expression

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS415)。

作者简介:燕法红,女,副主任医师,主要从事血液病的诊治研究。△ 通信作者,E-mail:wfwxzhang@163.com。

levels of JunB and c-Maf mRNA are correlated with the protein synthesis ability of MM patients, and the expression level of c-Fos mRNA is correlated with the degree of bone dissolution in MM patients. JunB, c-Fos and c-Maf may play a certain role in the occurrence and development of MM.

Key words: activator protein-1; JunB; c-Maf; c-Fos; c-Jun; multiple myeloma

多发性骨髓瘤(MM)是一种克隆性浆细胞异常增殖的恶性疾病,约占造血系统疾病的 10%,也是血液系统第 2 常见的恶性肿瘤^[1]。近些年来,随着蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体等新的 MM 治疗药物不断涌现及造血干细胞移植的进一步应用,MM 患者的预后得到了明显改善,但目前其仍然是一种不可治愈的疾病。进一步研究其发病机制并探索有效的治疗药物是临床亟待解决的难题。转录是 DNA 通过 RNA 聚合酶将遗传信息复制给 RNA 的过程,是基因表达的第一步。转录过程异常在 MM 的发生、发展中起到重要作用,其可干扰活化的 B 细胞向浆细胞正常分化,影响免疫球蛋白生成及骨髓微环境信号传导,导致 MM 的发生并推动其进展。在转录过程中,转录因子(TF)是一种非常重要的因子,只有当 TF 结合在其识别的 DNA 序列上后才能启动转录。激活蛋白-1(AP-1)是一类重要的 TF,通常由 Jun 蛋白家族(c-Jun、JunB 和 JunD)、Fos 蛋白家族(c-Fos、FosB、Fra-1 和 Fra-2)、ATF 蛋白家族(ATF2、ATF3/LRF1、B-ATF、JDP1、JDP2)和 Maf 蛋白家族(c-Maf、MafA、MafB、MafF/G/K 和 Nrl)蛋白亚基中的亮氨酸拉链区域形成同源或异源二聚体,与 DNA 靶序列结合,调控靶基因表达^[2]。组成成分不同的 AP-1 二聚体对反应元件亲和性不同,其中 Jun-Fos 异源二聚体 DNA 结合活性最高、最稳定,也是人类细胞中 AP-1 存在的主要形式。作为基因转录调控的分子开关,AP-1 参与细胞的增殖、分化、凋亡、转化、迁移等多种过程,在肿瘤的发生、发展及炎症反应中发挥重要作用^[3-10]。作为 TF,AP-1 家族在 MM 的病理生理过程中起到了很大作用,随着对其研究的不断深入,AP-1 家族成员近年来逐渐成为被广泛开发的治疗新靶点,有望开辟 MM 治疗的新领域。

MM 患者临床指标的变化包括血红蛋白(Hb)、清蛋白(ALB)水平降低,血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、球蛋白(GLO)、血肌酐(Scr)、血钙水平升高,骨髓中异常浆细胞比例增高等,这些指标的水平变化与患者的病情严重程度、分期、预后及治疗方案的选择等均有关。关于 AP-1 家族成员与这些临床指标之间的关系,相关报道较少。本研究探讨了初诊 MM 患者 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平与上述临床指标水平间的相关性,并了解其与患者病情严重程度和预后的关系,旨在明确其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 11 月至 2022 年 2 月潍坊医学院第一附属医院血液内科收治的 40 例初诊

MM 患者作为研究对象,其中男 23 例,女 17 例;年龄 39~83 岁,平均(64.90±9.35)岁;国际分期系统(ISS)分期:I 期 5 例,II 期 13 例,III 期 22 例。MM 诊断与分期标准参照《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)》^[1]。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 试剂与仪器 PrimeScript RT Master Mix 反转录试剂盒、TB Green Premix Ex Taq 荧光定量试剂盒均购自日本 TaKaRa 公司,Trizol 试剂购自杭州艾科瑞生物科技有限公司,红细胞裂解液购自北京索莱宝科技有限公司,磷酸盐缓冲液(PBS)购自天津灏洋华科生物科技有限公司。实时荧光定量 PCR 引物由华大基因科技股份有限公司合成。Light Cycler480 荧光定量 PCR 仪购自瑞士罗氏公司。

1.3 方法

1.3.1 骨髓有核细胞提取与冻存 MM 患者行常规骨髓穿刺,抽取骨髓液 2 mL,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,加入红细胞裂解液,室温下静置 10 min,300×g 离心 10 min,PBS 洗涤 2 次,弃上清液,细胞沉淀中加入 Trizol 试剂,置于-80℃冰箱冻存备用。

1.3.2 实时荧光定量 PCR 检测 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平 提取总 RNA,按照 PrimeScript RT Master Mix 反转录试剂盒说明书将 RNA 反转录为 cDNA,反应条件:37℃ 15 min,85℃ 5 s,4℃ 保存。然后进行 PCR,按照 TB Green Premix Ex Taq 荧光定量试剂盒说明书操作,反应条件:变性 95℃ 30 s,1 个循环;PCR 95℃ 5 s,60℃ 30 s,40 个循环;融解 95℃ 5 s,60℃ 1 min,95℃,1 个循环;降温 50℃ 30 s,1 个循环。JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun 及内参 β -actin 的引物序列见表 1。根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 的表达水平。

1.3.3 临床指标收集 收集 MM 患者的临床指标,包括年龄、血清 β_2 -MG、Hb、GLO、ALB、Scr、血钙、骨髓浆细胞比例。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验;采用 Spearman 相关或 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 引物序列

| 基因 | 上游引物(5'-3') | 下游引物(5'-3') |
|---------|--------------------------------|-------------------------------|
| JunB | ACGACTCATAACACAGCTACGG | GCTCGGTTTCAGGAGTTTGTAGT |
| c-Maf | CAGCTCACGATTCTGGGG | CAGCGGCTTGGGTACTCA |
| c-Fos | CAGTCAGATCAAGGGAAGCCACAGACATCT | GAATAAGATGGCTGCAGCCAAATGCCGCA |
| c-Jun | ACTCGGACCTCCTCACCTCG | TGTTTAAGCTGTGCCACCTGTT |
| β-actin | CTCTCCAGCCTTCCTTCTCT | AGCACTGTGTGTTGGCGTACAG |

2 结 果

2.1 MM 患者临床指标水平 纳入的 MM 患者 Hb (90.95 ± 28.92) g/L, GLO (52.05 ± 26.20) g/L, ALB (35.06 ± 8.55) g/L, 血清 β₂-MG 5.65 (4.20, 9.12) mg/L, Scr 78.50 (60.50, 175.00) μmol/L, 血钙 (2.50 ± 0.51) mmol/L, 骨髓浆细胞比例 (37.70 ± 22.03) %。

2.2 不同性别 MM 患者 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun

mRNA 表达水平比较 不同性别 MM 患者 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 不同 ISS 分期 MM 患者 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平比较 ISS 分期为 I、II、III 期的患者 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 不同性别 MM 患者 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

| 性别 | n | JunB mRNA | c-Maf mRNA | c-Fos mRNA | c-Jun mRNA |
|-----|----|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|
| 男 | 23 | 0.093 2 ± 0.088 1 | 0.011 2 ± 0.004 5 | 0.173 5 ± 0.074 1 | 0.001 4 (0.000 8, 0.003 6) |
| 女 | 17 | 0.092 6 ± 0.054 1 | 0.011 0 ± 0.004 7 | 0.217 8 ± 0.157 8 | 0.001 4 (0.000 8, 0.003 4) |
| t/Z | | 0.138 | 0.164 | 9.209 | -0.369 |
| P | | 0.980 | 0.846 | 0.295 | 0.725 |

表 3 不同 ISS 分期 MM 患者 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

| ISS 分期(期) | n | JunB mRNA | c-Maf mRNA | c-Fos mRNA | c-Jun mRNA |
|-----------|----|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|
| I | 5 | 0.081 0 ± 0.028 3 | 0.011 0 ± 0.003 4 | 0.149 0 ± 0.070 4 | 0.001 2 (0.001 1, 0.002 4) |
| II | 13 | 0.095 0 ± 0.054 7 | 0.009 3 ± 0.002 3 | 0.224 7 ± 0.091 5 | 0.001 7 (0.000 9, 0.002 7) |
| III | 22 | 0.094 4 ± 0.091 9 | 0.012 2 ± 0.005 4 | 0.183 0 ± 0.136 7 | 0.001 4 (0.000 5, 0.005 0) |
| F/H | | 0.070 | 1.734 | 0.898 | 0.202 |
| P | | 0.933 | 0.191 | 0.416 | 0.904 |

2.4 MM 患者 JunB mRNA 表达水平与临床指标水平间的相关性 MM 患者 JunB mRNA 表达水平与 GLO 水平呈正相关 ($r = 0.320, P = 0.044$), 与其余指标水平无相关性 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 MM 患者 JunB mRNA 表达水平与临床指标水平间的相关性

| 临床指标 | r | P |
|--------------------|--------|-------|
| 年龄 | 0.088 | 0.589 |
| Hb | -0.139 | 0.391 |
| GLO | 0.320 | 0.044 |
| ALB | -0.306 | 0.054 |
| β ₂ -MG | -0.125 | 0.455 |
| Scr | -0.227 | 0.158 |
| 血钙 | 0.004 | 0.980 |
| 骨髓浆细胞比例 | 0.208 | 0.197 |

2.5 MM 患者 c-Maf mRNA 表达水平与临床指标水平间的相关性 MM 患者 c-Maf mRNA 表达水平

与 GLO 水平呈正相关 ($r = 0.350, P = 0.027$), 与 ALB 水平呈负相关 ($r = -0.316, P = 0.047$), 与其余指标水平无相关性 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 MM 患者 c-Maf mRNA 表达水平与临床指标水平间的相关性

| 临床指标 | r | P |
|--------------------|--------|-------|
| 年龄 | -0.014 | 0.933 |
| Hb | -0.125 | 0.444 |
| GLO | 0.350 | 0.027 |
| ALB | -0.316 | 0.047 |
| β ₂ -MG | 0.103 | 0.538 |
| Scr | -0.111 | 0.495 |
| 血钙 | 0.129 | 0.429 |
| 骨髓浆细胞比例 | 0.222 | 0.169 |

2.6 MM 患者 c-Fos mRNA 表达水平与临床指标水平间的相关性 MM 患者 c-Fos mRNA 表达水平与血钙水平呈正相关 ($r = 0.317, P = 0.046$), 与其余指

标水平无相关性($P>0.05$),见表 6。

表 6 MM 患者 c-Fos mRNA 表达水平与临床指标水平间的相关性

| 临床指标 | <i>r</i> | <i>P</i> |
|---------------|----------|----------|
| 年龄 | -0.117 | 0.473 |
| Hb | -0.118 | 0.469 |
| GLO | 0.301 | 0.059 |
| ALB | -0.043 | 0.791 |
| β_2 -MG | -0.184 | 0.269 |
| Scr | -0.267 | 0.095 |
| 血钙 | 0.317 | 0.046 |
| 骨髓浆细胞比例 | 0.133 | 0.414 |

2.7 MM 患者 c-Jun mRNA 表达水平与临床指标水平间的相关性 MM 患者 c-Jun mRNA 表达水平与各项临床指标水平均无相关性($P>0.05$),见表 7。

表 7 MM 患者 c-Jun mRNA 表达水平与临床指标水平间的相关性

| 临床指标 | <i>r</i> | <i>P</i> |
|---------------|----------|----------|
| 年龄 | -0.210 | 0.194 |
| Hb | -0.172 | 0.287 |
| GLO | 0.292 | 0.067 |
| ALB | -0.089 | 0.585 |
| β_2 -MG | -0.025 | 0.880 |
| Scr | -0.030 | 0.855 |
| 血钙 | 0.009 | 0.954 |
| 骨髓浆细胞比例 | 0.264 | 0.099 |

3 讨 论

AP-1 功能异常与淋巴瘤、MM 等血液系统肿瘤关系密切。在淋巴瘤中,AP-1 在经典型霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、成人 T 细胞淋巴瘤、原发性皮肤淋巴瘤等多种亚型中表达异常^[11-12]。在 MM 中,AP-1 不同亚家族蛋白在 MM 发生的不同环节中扮演不同的角色。MM 的发生涉及 B 细胞向浆细胞分化、免疫球蛋白的产生与分泌、血管新生、骨病发生、骨髓微环境调节等。Fra-1 可抑制 B 细胞转化为浆细胞,抑制免疫球蛋白生成^[13]; Fra-2 在多个不同阶段促进 B 细胞增殖与分化;B-ATF 与 B 细胞的活化、生发中心形成、免疫球蛋白类别转换有关;c-Maf、MafB 可促进 MM 细胞的增殖、迁移、侵袭、黏附,以及与骨髓基质细胞的相互作用,并诱导对硼替佐米及卡非佐米耐药;c-Jun 抑制 MM 细胞增殖并诱导其凋亡;JunB 促进 MM 细胞增殖,诱导 MM 细胞对激素与硼替佐米耐药,并促进血管新生。此外,c-Fos、Fra-1、Fra-2、JunB 都可影响成骨细胞或破骨细胞的功能,与 MM 骨病的发生密切相

关^[14-16]。除 MM 与淋巴瘤外,AP-1 在急性髓系白血病中亦可见异常表达^[17]。鉴于 AP-1 在 MM 发病及进展中的作用,近年来以 AP-1 作为治疗靶点的药物不断被研发,个别药物已进入临床试验阶段,这些药物可通过抑制 AP-1 的表达、诱导 AP-1 降解、干扰 AP-1 蛋白之间的相互作用、干扰 AP-1 与 DNA 结合,以及表观遗传学层面调控等机制起到抗肿瘤作用^[6-7,18-21]。

FAN 等^[10]研究了 AP-1 家族中最常见的成员(JunB、c-Jun、JunD、c-Fos、c-Maf)在 MM 中的作用,发现 JunB 作用最突出,将 MM 细胞与骨髓基质细胞共培育,JunB 在 mRNA 与蛋白质水平均明显上调,且 JunB 与其靶点的结合能力明显强于其他 AP-1 家族成员;骨髓微环境中的生长因子,特别是白细胞介素-6,可上调 MM 细胞中 JunB 的表达;JunB 表达敲低后,MM 细胞的生长明显被抑制,凋亡通路失调,磷脂酰肌醇-3 激酶、核因子- κ B(NF- κ B)、Janus 激酶/信号转导及转录激活子、丝裂原活化蛋白激酶等重要信号通路失调,其他受到调控的生物学过程或分子包括 DNA 复制、代谢、细胞周期、细胞表面分子、细胞因子、生长因子等。在激素耐药 MM 细胞株中,JunB 的表达水平高于激素敏感 MM 细胞株;激素耐药 MM 细胞株在敲低 JunB 的表达后可恢复对激素的敏感性,细胞增殖与存活被抑制^[10]。在 MM 细胞株中诱导 JunB 表达能使细胞产生对硼替佐米的抵抗,有助于细胞存活;同时在正常浆细胞、意义未明单克隆免疫球蛋白血症、冒烟型 MM、MM 等不同阶段的浆细胞疾病患者中发现,经诱导后 JunB mRNA 表达水平逐级升高^[10]。在 MM 的血管新生过程中,JunB 也起到关键作用,其可提高血管内皮生长因子(VEGF)-A、VEGF-B、胰岛素样生长因子-1 等促血管生长因子的表达,促进 MM 血管新生,加速 MM 进展^[14]。此外,JunB 的异常表达也可通过影响成骨细胞与破骨细胞的数量与功能参与 MM 骨病的发生^[16]。由于按照 Durie-Salmon 分期,本研究中绝大部分患者为 III 期,因此未分析 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平与 Durie-Salmon 分期之间的相关性。本研究发现,MM 患者 JunB mRNA 表达水平与 GLO 水平呈正相关($r=0.320, P=0.044$),考虑 JunB 与浆细胞分泌 GLO 的能力有关。

c-Maf 作为原癌基因,在 MM 细胞中表达上调,可促进 MM 细胞的增殖、迁移、侵袭以及与骨髓基质细胞的黏附,并诱导对硼替佐米耐药,同时其还可通过增加 VEGF 的产生促进血管生成。10%~15% 的 MM 患者出现 t(14;16)染色体易位,可累及 16q23 区域的 c-Maf,使 c-Maf 蛋白呈高表达。本研究中,MM 患者 c-Maf mRNA 表达水平与 GLO 水平呈正相关($r=0.350, P=0.027$),与 ALB 水平呈负相关($r=$

-0.316, $P=0.047$)。尽管 ALB 是判断 MM 分期的核心指标, GLO 水平的高低可反映浆细胞分泌单克隆免疫球蛋白的能力, 但本研究未发现 c-Maf mRNA 表达水平与患者 ISS 分期有关[不同 ISS 分期患者 c-Maf mRNA 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)], 考虑与本研究纳入的 MM 患者集中分布在 ISS II、III 期, 而 ISS I 期患者数量较少, 可能导致结果偏倚, 尚有待进一步扩大样本量并分析 Durie-Salmon 分期与 AP-1 家族成员表达水平的相关性, 以明确 AP-1 是否与 MM 患者的病情严重程度及预后有关。

c-Fos 在 MM 的骨病发生过程中发挥重要作用。c-Fos 对破骨细胞的分化具有重要的调控作用。破骨细胞前体细胞表面的 NF- κ B 受体活化因子与其位于成骨细胞的配体结合, 募集肿瘤坏死因子受体相关因子, 通过 c-Jun 氨基端激酶途径诱导 c-Jun/Fos 活化, 调节 c-Fos 的表达, 促进破骨细胞前体分化; 同时还能通过 NF- κ B、蛋白激酶 B 途径使 c-Fos 表达增加, c-Fos 与活化的 T 细胞核因子 c1 结合, 启动破骨细胞特异性基因转录, 诱导破骨细胞前体分化为成熟破骨细胞^[22]。过表达 c-Fos 可促进破骨细胞分化, 而抑制 c-Fos 表达则会抑制破骨细胞分化^[23]。c-Fos 表达上调后可导致破骨细胞活性增加, 骨吸收加强, 血钙水平升高。本研究中, MM 患者 c-Fos mRNA 表达水平与血钙水平呈正相关($r=0.317$, $P=0.046$), 提示 MM 患者随着 c-Fos mRNA 表达水平升高, 血钙水平亦升高, 说明 c-Fos 与溶骨程度相关, 与上述研究结果相符。

c-Jun 作为原癌基因, 在多种实体肿瘤中被发现表达上调^[7], 然而在对 MM 的相关研究中发现, 其起到抑制 MM 的作用, MM 患者比健康者 c-Jun/Fos 活性降低; MM 患者中, c-Jun 低表达水平者比高表达水平者预后更差; 诱导 c-Jun 表达可抑制 MM 细胞增殖并诱导其凋亡, 因此, c-Jun 对肿瘤可能起到双向作用^[16]。本研究未发现 MM 患者 c-Jun mRNA 表达水平与临床指标水平存在相关性, 考虑可能与其作用的不确定性有关, c-Jun mRNA 表达水平与临床指标的关系有待进一步深入挖掘。

综上所述, AP-1 家族成员 JunB、c-Maf、c-Fos、c-Jun mRNA 表达水平与 MM 患者性别、ISS 分期无明显关系; 而 JunB、c-Maf mRNA 表达水平与患者蛋白合成能力相关, c-Fos mRNA 表达水平与患者溶骨程度相关, JunB、c-Fos、c-Maf 在 MM 的发病及疾病进展中可能发挥了一定作用, 有望为今后 MM 的相关研究提供一定理论基础。

参考文献

[1] 中国医师协会血液科医师分会. 中国多发性骨髓瘤诊治

指南(2020 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 341-346.

- [2] LI S, VALLET S, SACCO A, et al. Targeting transcription factors in multiple myeloma: evolving therapeutic strategies[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(5): 445-462.
- [3] LIU R, GAO Q, FOLTZ S M, et al. Co-evolution of tumor and immune cells during progression of multiple myeloma[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2559.
- [4] ZHANG S, GUO X, WU H, et al. Wingless modulates activator protein-1-mediated tumor invasion[J]. *Oncogene*, 2019, 38(20): 3871-3885.
- [5] KIM E, AHUJA A, KIM M Y, et al. DNA or protein methylation-dependent regulation of activator protein-1 function[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 461.
- [6] YE N, DING Y, WILD C, et al. Small molecule inhibitors targeting activator protein 1 (AP-1)[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(16): 6930-6948.
- [7] TEWARI D, NABAVI S F, NABAVI S M, et al. Targeting activator protein 1 signaling pathway by bioactive natural agents: possible therapeutic strategy for cancer prevention and intervention[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 128: 366-375.
- [8] WANG Q, ZHU G, LIN C, et al. Vimentin affects colorectal cancer proliferation, invasion, and migration via regulated by activator protein 1[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(11): 7591-7604.
- [9] YANG W S, YI Y S, KIM D, et al. Nuclear factor kappa-B and activator protein-1-mediated immunostimulatory activity of compound K in monocytes and macrophages[J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(3): 298-306.
- [10] FAN F, BASHARI M H, MORELLI E, et al. The AP-1 transcription factor JunB is essential for multiple myeloma cell proliferation and drug resistance in the bone marrow microenvironment[J]. *Leukemia*, 2017, 31(7): 1570-1581.
- [11] PAPOUDOU-BAI A, HATZIMICHAEL E, BARBOUTI A, et al. Expression patterns of the activator protein-1 (AP-1) family members in lymphoid neoplasms[J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(3): 291-304.
- [12] JUILLAND M, GONZALEZ M, ERDMANN T, et al. CARMA1 and MyD88-dependent activation of Jun/ATF-type AP-1 complexes is a hallmark of ABC diffuse large B-cell lymphomas[J]. *Blood*, 2016, 127(14): 1780-1789.
- [13] GRÖTSCH B, BRACHS S, LANG C, et al. The AP-1 transcription factor Fra1 inhibits follicular B cell differentiation into plasma cells[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(11): 2199-2212.
- [14] FAN F, MALVESTITI S, VALLET S, et al. JunB is a key regulator of multiple myeloma bone marrow angiogenesis[J]. *Leukemia*, 2021, 35(12): 3509-3525.
- [15] YOSHITOMI Y, IKEDA T, SAITO-TAKATSUJI H, et al. Emerging role of AP-1 transcription factor JunB in angiogenesis and vascular development[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2804. (下转第 2862 页)

- [5] ZHANG Y, LIU J, LV Y, et al. LncRNA MEG3 suppresses hepatocellular carcinoma in vitro and vivo studies[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7):4089-4099.
- [6] ZHOU Y, YANG H, XIA W, et al. LncRNA MEG3 inhibits the progression of prostate cancer by facilitating H3K27 trimethylation of EN2 through binding to EZH2[J]. *J Biochem*, 2020, 167(3):295-301.
- [7] LIU B, LI H, LIU X, et al. CircZNF208 enhances the sensitivity to X-rays instead of carbon-ions through the miR-7-5p/SNCA signal axis in non-small-cell lung cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2021, 84(1):110012.
- [8] SMYTH E C, VERHEIJ M, ALLUM W, et al. Gastric cancer; ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 5):38-49.
- [9] RAMAGE J K, AHMED A, ARDILL J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs)[J]. *Gut*, 2012, 61(1):6-32.
- [10] AURELLO P, CINQUEPALMI M, PETRUCCIANI N, et al. Impact of anastomotic leakage on overall and disease-free survival after surgery for gastric carcinoma: a systematic review[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(2):619-624.
- [11] SONG Q, FENG S, PENG W, et al. Cullin-RING ligases as promising targets for gastric carcinoma treatment[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170(1):105493.
- [12] GU L, ZHANG J, SHI M, et al. LncRNA MEG3 had anti-cancer effects to suppress pancreatic cancer activity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89(1):1269-1276.
- [13] ZHANG J, GAO Y. Long non-coding RNA MEG3 inhibits cervical cancer cell growth by promoting degradation of P-STAT3 protein via ubiquitination[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1):175.
- [14] CAO X, ZHUANG S, HU Y, et al. Associations between polymorphisms of long non-coding RNA MEG3 and risk of colorectal cancer in Chinese[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14):19054-19059.
- [15] GONG A, ZHAO X, PAN Y, et al. The lncRNA MEG3 mediates renal cell cancer progression by regulating ST3Gal1 transcription and EGFR sialylation[J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(16):jcs244020.
- [16] DAN J, WANG J, WANG Y, et al. LncRNA-MEG3 inhibits proliferation and metastasis by regulating miRNA-21 in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99(1):931-938.
- [17] 秦毅, 邱桐, 玄云鹏, 等. 临床 I 期肺腺癌 N 分期上调的危险因素[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(6):463-469.
- [18] 吕宏伟, 邢文群, 申思宁, 等. 临床 T2N0M0 食管鳞癌患者病理分期上升的影响因素[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(9):802-806.
- [19] LIU M L, ZHANG Q, YUAN X, et al. Long noncoding RNA RP4 functions as a competing endogenous RNA through miR-7-5p sponge activity in colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(9):1004-1012.
- [20] 叶志强, 郭贵龙, 陈涵斌, 等. miR-7-5p 抑制胰腺癌细胞放疗后加速再增殖的体外实验研究[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2020, 32(5):297-303.
- [21] GAJDA E, GODLEWSKA M, MARIKAK Z, et al. Combinatory treatment with miR-7-5p and drug-loaded cubosomes effectively impairs cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):5039.
- [22] CHANG Y L, ZHOU P J, WEI L, et al. MicroRNA-7 inhibits the stemness of prostate cancer stem-like cells and tumorigenesis by repressing KLF4/PI3K/Akt/p21 pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(27):24017-24031.

(收稿日期:2022-02-10 修回日期:2022-07-20)

(上接第 2856 页)

- [16] FAN F, PODAR K. The role of AP-1 transcription factors in plasma cell biology and multiple myeloma pathophysiology[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(10):2326.
- [17] TROP-STEINBERG S, AZAR Y. AP-1 expression and its clinical relevance in immune disorders and cancer[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353(5):474-483.
- [18] FAN F, TONON G, BASHARI M H, et al. Targeting Mcl-1 for multiple myeloma (MM) therapy: drug-induced generation of Mcl-1 fragment Mcl-1 (128-350) triggers MM cell death via c-Jun upregulation[J]. *Cancer Lett*, 2014, 343(2):286-294.
- [19] LI S, VALLET S, SACCO A, et al. Targeting transcription factors in multiple myeloma: evolving therapeutic strategies[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(5):445-462.
- [20] JOHN L, KRAUTH M T, PODAR K, et al. Pathway-directed therapy in multiple myeloma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7):1668.
- [21] ANNUNZIATA C M, HERNANDEZ L, DAVIS R E, et al. A mechanistic rationale for MEK inhibitor therapy in myeloma based on blockade of MAF oncogene expression[J]. *Blood*, 2011, 117(8):2396-2404.
- [22] 蒋鹏, 宋科官. 破骨细胞及其分化调节机制的研究进展[J]. *中国骨与关节杂志*, 2017, 6(3):223-227.
- [23] 朱伟, 孙琴, 张博燃, 等. c-Fos 在破骨细胞分化中的作用及机制[J]. *临床口腔医学杂志*, 2019, 35(1):3-7.

(收稿日期:2022-03-15 修回日期:2022-07-19)