

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.24.008

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 *

卢燕华¹ 涂先吾^{2Δ} 彭红华³ 李国平¹ 廖良书²

(1 岳阳职业技术学院 湖南 岳阳 414000; 2 岳阳市第一人民医院骨科 湖南 岳阳 414000;

3 中南大学湘雅三医院肿瘤内科 湖南 长沙 410000)

摘要 目的:探讨蛋白激酶 C 受体(Receptor for activated C kinase1, RACK1)对硼替佐米(Bortezomib, Bor)诱导的多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)细胞凋亡及 MAPK/ERK 通路的影响。**方法:**选取 6 例岳阳市第一人民医院收治的 MM 患者及 6 名正常体检者,用实时荧光定量 PCR 检测血浆及人 MM 细胞系中 RACK1 mRNA 的表达。将 MM 细胞分为 3 组:对照组(不干预)、Bor 组(75 nM 的 Bor 干预 12 h)和 Bor+siRACK1 组(RACK1 siRNA 转染 24 h 后再行 Bor 干预)。CCK-8 法检测各组细胞中的细胞存活率, Hoechst 33342 染色检测细胞凋亡, Western Blot 检测 MAPK/ERK 通路相关蛋白表达。**结果:**与正常体检者相比, MM 患者血浆及 MM 细胞系中 RACK1 mRNA 表达显著增加($P<0.05$)。Bor 作用 12 h、24 h 和 48 h 可显著降低 MM 细胞的存活率($P<0.05$)。与对照组相比, Bor 组和 Bor+siRACK1 组细胞存活率显著降低, Bor+siRACK1 组细胞存活率明显高于 Bor 组 ($P<0.05$)。Hoechst 33342 染色显示对照组细胞核染色均一, 未见凋亡小体, Bor 组见少量凋亡小体, 而 Bor+siRACK1 组细胞见大量凋亡小体, 表现为核固缩或碎块状; 与对照组相比, Bor 组和 Bor+siRACK1 组细胞中多发性骨髓瘤细胞凋亡率显著增加($P<0.05$), Bor+siRACK1 组多发性骨髓瘤细胞凋亡率明显高于 Bor 组($P<0.05$)。三组间多发性骨髓瘤细胞凋亡率对比差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比, Bor 组和 Bor+siRACK1 组细胞中 p-P38 和 p-ERK 的表达显著降低, 而 Bor+siRACK1 组 p-P38 和 p-ERK 的表达低于 Bor 组 ($P<0.05$), 3 组间 P38 和 ERK 的表达对比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**RACK1 沉默可增强 Bor 诱导的 MM 细胞凋亡及生长抑制, 其机制可能与 MAPK/ERK 途径抑制有关。

关键词:蛋白激酶 C 受体; 硼替佐米; 多发性骨髓瘤细胞; 凋亡; MAPK/ERK 通路

中图分类号:R-33; R733; R362 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)24-4637-05

Effect of RACK1 on Bortezomib-induced Apoptosis and MAPK/ERK Pathway in the Multiple Myeloma Cells*

LU Yan-hua¹, TU Xian-wu^{2Δ}, PENG Hong-hua³, LI Guo-ping¹, LIAO Liang-shu²

(1 Yueyang vocational and technical college, Yueyang, Hunan, 414000, China;

2 Department of orthopedics, the First People's Hospital of Yueyang, Yueyang, Hunan, 414000, China;

3 Department of Oncology, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of RACK1 on Bortezomib (Bor) induced apoptosis and MAPK/ERK pathway in multiple myeloma (MM) cells. **Methods:** 6 cases of MM patients admitted to the First People's Hospital of Yueyang and 6 normal subjects were selected. Real-time quantitative PCR was used to detect the expression of RACK1 mRNA in the plasma and human MM cell lines. MM cells were divided into 3 groups: control group (no intervention), Bor group (75 nM Bor intervention for 12 h) and Bor+siRACK1 group (RACK1 siRNA transfection for 24 h followed by Bor intervention). The cell viability of each group were detected by CCK-8 method, the apoptosis was detected by Hoechst 33342 staining, and the expressions of MAPK/ERK pathway-related proteins were detected by Western Blot. **Results:** Compared with normal subjects, RACK1 mRNA expression was significantly increased in the plasma of MM patients and human MM cell lines ($P<0.05$). Bor significantly reduced the viability of MM cells at 12 h, 24 h and 48 h ($P<0.05$). Compared with the control group, the viability in the Bor group and the Bor+siRACK1 group were significantly lower than that of the Bor group ($P<0.05$). Hoechst 33342 staining showed that the control group had uniform nuclear staining, and no apoptotic bodies was found, while a small number of apoptotic bodies were found in the Bor group, a large number of apoptotic bodies were observed in the Bor+siRACK1 group, which showed nuclear pyknosis or fragmentation. Compared with the control group, the apoptotic rate of MM cells in the Bor group and the Bor+siRACK1 group were significantly increased ($P<0.05$), and the apoptotic rate of MM cells in the

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81176306)

作者简介: 卢燕华(1978-), 女, 硕士, 讲师, 主要研究方向: 医学教育, 电话: 13973009282, E-mail: liaojuan25674@163.com

Δ 通讯作者: 涂先吾(1978-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向: 骨外科, E-mail: 21748287@qq.com

(收稿日期: 2019-08-06 接受日期: 2019-08-28)

Bor+siRACK1 group was significantly higher than that in the Bor group ($P<0.05$). Compared with the control group, the expressions of p-P38 and p-ERK were significantly decreased in the Bor group and the Bor+siRACK1 group, and the expression of p-P38 and p-ERK in the Bor+siRACK1 group was lower than the Bor group ($P<0.05$). There were no significant difference in the expressions of P38 and ERK among the 3 groups ($P>0.05$). **Conclusions:** RACK1 silencing enhances Bor-induced apoptosis and growth inhibition of MM cells, and its mechanism may be related to the inhibition of MAPK/ERK pathway.

Key words: RACK1; Bortezomib; Multiple Myeloma Cells; Apoptosis; MAPK/ERK Pathway

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R733; R362 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)24-4637-05

前言

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是一种浆细胞的恶性增殖性疾病,其特点为骨髓微环境中恶性浆细胞的克隆增殖,患者血液或尿液中出现过量的单克隆免疫球蛋白或其片段,导致相关器官或组织损伤^[1,2],占有癌症的1%,占有血液恶性肿瘤的10%左右,位居血液系统肿瘤第二位^[3]。随着新药的应用及自体干细胞移植的进展^[4-6],MM患者的平均生存率得到了显著的提高。

硼替佐米(Bortezomi, Bor)是一种蛋白酶体抑制剂,在体内体外实验及临床治疗中, Bor 均展现出卓越的抗 MM 作用^[7-9]。但是 Bor 尚不能根治 MM,且随着应用范围的扩大及时间的推移,部分 MM 患者会对 Bor 产生耐药反应^[10]。目前,国内外对于 Bor 的耐药机制尚未完全明确。研究表明 MAPK/ERK 通路在骨髓瘤细胞生长的过程中发挥了重要作用,当机体处于炎症状态时,白细胞介素-6等细胞因子可以激活 MAPK/ERK 通路,刺激肿瘤细胞的增殖,阻止凋亡。同时,骨髓瘤细胞可以分泌或分泌其他一些内皮生长因子和 B 细胞活化因子激活 MAPK/ERK 通路,从而介导骨髓瘤细胞的生存和耐药^[11]。细胞内 MAPK/ERK 通路受到多种因素的严密调控,寻找抑制 MAPK/ERK 通路而遏制骨髓瘤细胞的增殖、分化和迁移的靶点,是抑制骨髓瘤进展的重要途径之一。本研究旨在研究 RACK1 对 Bor 诱导的 MM 细胞凋亡的影响及 MAPK/ERK 通路的影响,结果表明 RACK1 可能是 MM 治疗及增强 Bor 化疗敏感性的靶点,具体结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 样本收集

收集 6 例岳阳市第一人民医院骨科收治的 MM 患者的血液样本及 6 名正常体检者的血液样本,制备血浆标本,用于实时荧光定量 PCR 检测。人 MM 细胞系 RPMI-8226 购自美国 ATCC 公司,培养于含有 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中,在 37℃、5% CO₂ 的培养箱中培养,待细胞生长汇合度达到 90%以上时,用胰酶消化并进行传代培养,取第 3-5 代细胞用于后续实验。

1.2 药物干预及 siRNA 转染

将 MM 细胞分为 3 组:Control 组、Bor 组和 Bor+siRACK1 组。根据说明书操作,采用脂质体 2000(美国 Invitrogen 公司)将 RACK1 siRNA 转染入 Bor+siRACK1 组细胞中, Bor 组转染阴性对照 siRNA,然后 3 组细胞均用无血清的 RPMI-1640 培养基培养 6 h 后,转用含有 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基

培养 24 h 后,在 Bor 组和 Bor+siRACK1 组细胞中加入 75 nM 的 Bor 干预^[12],Control 组未加药物干预,继续培养 12 h 后,收获细胞用于后续实验。

1.3 细胞存活率

将 MM 细胞以每孔 1×10^6 个细胞的密度种植于 96 孔板,每孔 90 L,培养 24 h 后采用 75 nM 的硼替佐米(Bor,美国 Sigma-Aldrich 公司)分别干预 0 h、6 h、12 h、24 h、48 h,用不加细胞只加培养基作为空白对照,然后向每孔中加入 10 L 的 CCK-8 溶液,培养 4 h,在 450 nm 处检测吸光度(A)。细胞存活率(%) = $A_{\text{测定孔}} / A_{\text{对照孔}} \times 100\%$ 。

1.4 Hoechst 33342 染色

将干预后的 3 组细胞用 4%多聚甲醛室温固定 10 min, PBS 洗 3 次。然后加入 5 g/mL 的 Hoechst 33342 荧光染料,继续在室温孵育 10 min,然后将细胞平铺于载玻片上,用 Olympus IX-70 荧光显微镜观察细胞形态。

1.5 实时荧光定量 PCR

采用 TriZol 试剂提取正常体检者、MM 患者血浆中及 MM 细胞中的总 RNA。采用 MMLV 逆转录酶(上海生工公司)将模板 RNA 逆转录为 cDNA 第一链。以 cDNA 为模板,在 PCR 反应体系中加入 SYBR Green 1 染料进行 PCR 扩增,以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示样品中目的基因 mRNA 的相对表达量。 β -actin 为内参。

1.6 Western Blot

采用 RIPA 裂解液提取各组细胞中的总蛋白,用 BCA 试剂盒进行总蛋白定量。采用 10%的 SDS-PAGE 凝胶分离总蛋白,经转膜后用 5% BSA 封闭 45 min,加入一抗,4℃孵育过夜, TBST 洗 3 次,加入二抗,室温摇床孵育 1 h,用电化学发光法(ECL)暗室发光。采用美国 Bio-Rad 公司的凝胶成像系统和 Image J 软件对条带进行统计分析。 β -actin 为内参。抗体均购自上海碧云天公司。

1.7 统计学分析

采用 SPSS22.0 对所有数据进行统计分析,数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析, LSD 多重比较。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MM 患者血浆及 MM 细胞系中 RACK1 的表达

如图 1 所示,与正常体检者相比,MM 患者血浆及 MM 细胞系中 RACK1 mRNA 表达显著增加($P<0.05$)。

2.2 RACK1 对硼替佐米诱导的多发性骨髓瘤细胞存活率的影响

如图 2 所示,与 0 h 对比, Bor 作用 12 h、24 h 和 48 h 可显著降低 MM 细胞的存活率 ($P<0.05$)。与对照组相比, Bor 组和

Bor+siRACK1 组细胞存活率显著降低 ($P<0.05$), Bor+siRACK1 组细胞存活率明显高于 Bor 组 ($P<0.05$)。

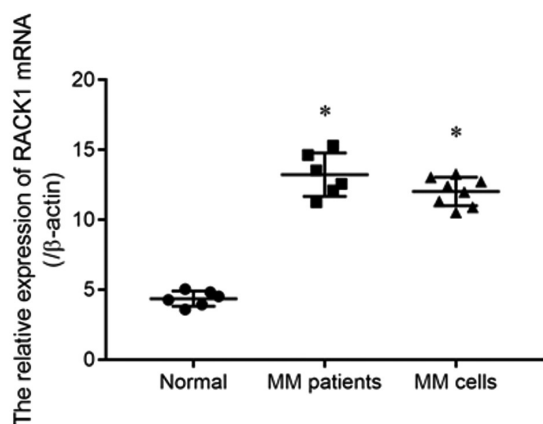


图1 MM 患者血样及 MM 细胞系中 RACK1 mRNA 的表达

Fig.1 Expression of RACK1 mRNA in the plasma samples with MM patients and MM cell lines
Note: * $P<0.05$, vs Normal.

2.3 RACK1 对硼替佐米诱导的多发性骨髓瘤细胞凋亡的影响

如图 3 所示, Control 组细胞核染色均一, 未见凋亡小体。Bor 组见少量凋亡小体, 有少量细胞核染色均一。Bor+siRACK1 组细胞见大量凋亡小体, 表现为核固缩或碎块状。

如表 1 所示, 与对照组相比, Bor 组和 Bor+siRACK1 组细胞中多发性骨髓瘤细胞凋亡率显著增加 ($P<0.05$), Bor+siRACK1 组多发性骨髓瘤细胞凋亡率明显高于 Bor 组 ($P<0.05$)。三组间多发性骨髓瘤细胞凋亡率对比差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.4 RACK1 对硼替佐米诱导的多发性骨髓瘤细胞 MAPK/ERK 通路的影响

如表 2 和图 1 所示, 与对照组相比, Bor 组和 Bor+siRACK1 组细胞中 p-P38 和 p-ERK 的表达显著降低 ($P<0.05$), Bor+siRACK1 组 p-P38 和 p-ERK 的表达明显低于 Bor 组 ($P<0.05$)。三组间 P38 和 ERK 的表达对比差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

RACK1 是一种色氨酸-天门冬氨酸域重复蛋白, 与 G 蛋

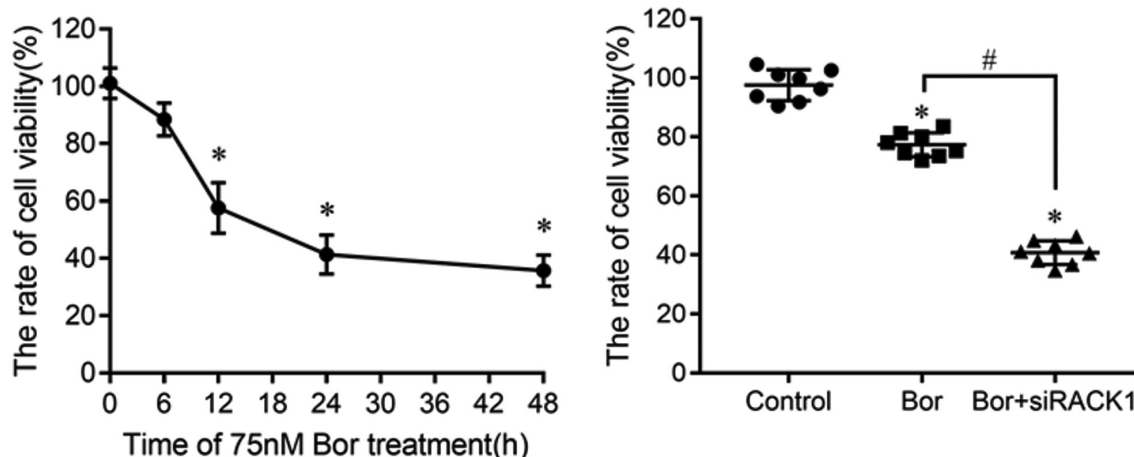


图2 各组细胞存活率的对比

Fig. 2 Comparison of the cell viability among different groups
Note: * $P<0.05$, vs 0h (left).
* $P<0.05$, vs Control; # $P<0.05$, vs Bor (right)

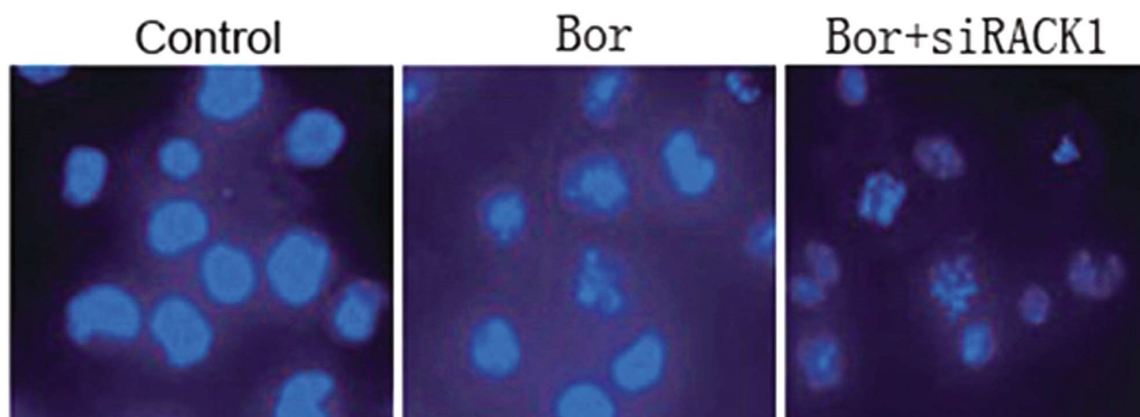


图3 各组细胞凋亡的对比

Fig.3 Comparison of apoptosis in each group
Note: Hoechst 33342 staining, $\times 400$

白亚基具有显著的同源性^[13], 可作为锚定蛋白、穿梭蛋白及稳定蛋白, 还可与细胞表面受体、核糖体及核内蛋白相结合, 参与

多种细胞的增殖、迁移、侵袭、分化、凋亡、粘附及化疗抗性等生物学过程, 涉及 PI3K/Akt、MAPK、NF- κ B 通路等多种信号转导

表 1 RACK1 对硼替佐米诱导的多发性骨髓瘤细胞凋亡率

Table 1 RACK1 versus bortezomib-induced apoptosis rate in multiple myeloma cells

Groups	Apoptosis rate(%)
Control group	12.42± 0.36
Bor group	20.38± 0.65*
Bor+siRACK1 group	32.24± 1.31**
F	789.419
P	0.000

Note: * $P<0.05$, vs Control; ** $P<0.05$, vs Bor.

途径^[14-16]。研究表明 RACK1 在肝癌、胰腺癌、胶质瘤及肺癌等多种肿瘤中上调^[17-20],具有致癌性,但其在 MM 中的作用尚不清楚。本研究结果显示 MM 患者血浆中 RACK1 mRNA 的表达

显著高于正常体检者,且其在 MM 细胞系中的表达与在 MM 患者血浆中的表达无显著差异,提示 RACK1 在 MM 中可能具有致癌性。

Bor 已被证明可有效抑制白血病细胞株 HL60 的增殖并诱导其凋亡^[21],对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞凋亡具有促进作用,并增强顺铂等化疗药物的杀伤效果^[12]。本研究对 MM 细胞的研究也显示 Bor 可显著抑制 MM 细胞的存活,MM 细胞存活率随 Bor 浓度的增加而降低,呈剂量依赖式递减,Bor 也可诱导 MM 细胞核固缩,出现凋亡小体,进而导致 MM 细胞凋亡。可见,Bor 可抑制 MM 细胞的增殖,并促进其凋亡,具有抗癌性。我们进一步采用 RNA 干扰技术敲减 RACK1,并将 RACK1 siRNA 转染入 Bor 干预的 MM 细胞中,结果显示 RACK1 siRNA 可促进 Bor 诱导的细胞凋亡及存活抑制,提示 RACK1 沉默可增强 Bor 的抗癌作用。

表 2 各组 MAPK/ERK 通路的对比

Table 2 Comparison of the MAPK/ERK pathway activity among different groups

Groups	p-P38	P38	p-ERK	ERK
Control group	0.92± 0.24	1.04± 0.27	1.21± 0.28	0.92± 0.19
Bor group	0.69± 0.18*	0.99± 0.21	0.72± 0.26*	0.95± 0.20
Bor+siRACK1 group	0.34± 0.11**	1.00± 0.25	0.29± 0.09**	0.86± 0.17
F	20.05	0.09	33.01	0.48
P	0.001	0.911	0.001	0.625

Note: * $P<0.05$, vs Control; ** $P<0.05$, vs Bor.

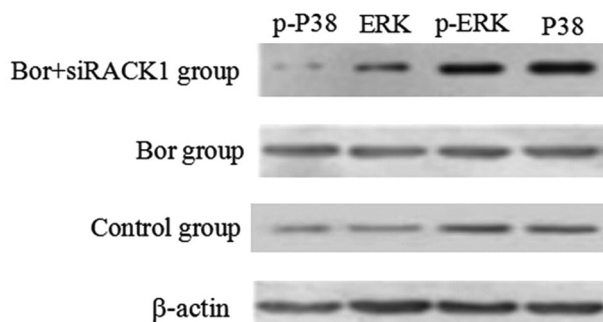


图 1 各组 p-P38、p-ERK、P38 和 ERK 表达的 western blot 图

Fig.1 Shows the western blot of p-P38, p-ERK, P38 and ERK expression in each group

研究表明 RACK1 可通过 MAPK 途径影响胶质瘤细胞的生长和分化^[14,18,22],并在肝癌、结直肠癌、胰腺癌、肺癌、宫颈癌等癌症的发生发展过程中起重要的调节作用^[18,20,23-25]。MAPK 途径的主要成员包括 ERK、P38 MAPK 和 JNK 等,ERK 介导的经典 MAPK 途径主要通过 Ras-Raf-MEK1/2-ERK1/2 信号传递过程参与细胞的生长,JNK/P38 MAPK 途径中的 P38 MAPK 可通过增强炎症因子环氧合酶的表达增强肿瘤细胞的生存能力,这两个通路共同组成的 MAPK 信号转导通路参与多种癌细胞的发生发展过程^[26-28],而 MAPK 途径的抑制可导致癌细胞生长抑制,对癌症的治疗有积极的作用。已有研究表明 MAPK 途径介导 MM 细胞的生长和存活^[29-30]。为探讨 MAPK 途径在 RACK1 沉默调节的 MM 细胞抑制和促凋亡中的作用机制,我们检测了三组细胞中 P-P38、P38、P-ERK 和 ERK 的表达,结果显示

Bor 可显著降低 MM 细胞中 P38 和 ERK 的磷酸化,且 RACK1 沉默可进一步降低 Bor 诱导的 P38 和 ERK 的磷酸化,提示 Bor 可抑制 MM 细胞中 MAPK 途径的激活,而 RACK1 沉默可进一步促进这种抑制作用。因此,Bor 可能通过抑制 MAPK 途径的活性抑制 MM 细胞存活,并诱导其凋亡,而 RACK1 沉默可进一步促进此过程。

综上所述,本研究结果表明 RACK1 沉默可进一步促进 Bor 诱导的 MM 细胞凋亡及生长抑制,其机制可能与 MAPK 途径失活有关,提示 RACK1 阻断可能会增强 Bor 对 MM 细胞的化疗敏感性,以 RACK1 为靶点研发的新药可能克服 Bor 的耐药性问题。本研究还尚有一些不足之处,对于以 RACK1 为靶点的增强 Bor 化疗敏感性的研究只停留在体外实验阶段,在动物试验中是否有相同的效果及作用机制还有待进一步研究。另外,参与 MM 细胞存活及凋亡的信号通路不仅限于 MAPK 途径,研究表明 PI3K/Akt/mTOR、JAK/STAT、NF- κ B、Wnt/ β -catenin 和 RANK/RANKL/OPG 等信号通路均参与 MM 的发病机制^[29,31-33],但是其是否介导 RACK1 调节的 Bor 化疗敏感性还有待进一步研究证实。

参考文献(References)

- [1] Kirolos S. Hanna. Multiple Myeloma[J]. Am Fam Physician, 2017, 95 (6): 1-2
- [2] Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma [J]. Semin Oncol Nurs, 2017, 33(3): 225-236
- [3] Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017, 28(4): 52-61

- [4] Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Multiple myeloma treatment at relapse after autologous stem cell transplantation: A practical analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 52(11): 41-47
- [5] Offidani M, Gentili S, Gay F, et al. Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2017, 17(9): 769-781
- [6] Koniarczyk HL, Ferraro C, Miceli T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2017, 33(3): 265-278
- [7] Kim C, Lee JH, Ko JH, et al. Formononetin Regulates Multiple Oncogenic Signaling Cascades and Enhances Sensitivity to Bortezomib in a Multiple Myeloma Mouse Model [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(7): 262-286
- [8] Li J, Zhang X, Shen J, et al. Bortezomib promotes apoptosis of multiple myeloma cells by regulating HSP27 [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3): 2410-2418
- [9] Scott K, Hayden PJ, Will A, et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma[M]// The Cochrane Library, 2013
- [10] 朱蓉. 硼替佐米耐药骨髓瘤细胞株的建立及其耐药机制研究[D]. 第二军医大学, 2009
- [11] Taniwaki M, Yoshida M, Matsumoto Y, et al. Elotuzumab for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, with Special Reference to its Modes of Action and SLAMF7 Signaling[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2018, 10(1): e2018014
- [12] 沈媛, 胡海燕, 陆琳. 硼替佐米诱导子宫内膜癌 Ishikawa 细胞凋亡并增强其化疗敏感性 [J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(6): 1301-1303
- [13] Adams DR, Ron D, Kiely PA. RACK1, A multifaceted scaffolding protein: Structure and function[J]. *Cell Commun Signal*, 2011, 22(9): 22-46
- [14] Duff D, Long A. Roles for RACK1 in cancer cell migration and invasion[J]. *Cell Signal*, 2017, 35(5): 250-255
- [15] Fan Y, Si W, Ji W, et al. Rack1 mediates tyrosine phosphorylation of Anxa2 by Src and promotes invasion and metastasis in drug-resistant breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 66-99
- [16] Kershner L, Welshhans K. RACK1 regulates neural development[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(7): 1036-1039
- [17] Lin H, Zhang X, Liao L, et al. CPNE3 promotes migration and invasion in non-small cell lung cancer by interacting with RACK1 via FAK signaling activation[J]. *J Cancer*, 2018, 9(22): 4215-4222
- [18] Yan Y, Jiang Y. RACK1 affects glioma cell growth and differentiation through the CNTN2-mediated RTK/Ras/MAPK pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(1): 251-257
- [19] Zhang L, Lv Y, Rong Y, et al. Downregulated expression of RACK1 results in pancreatic cancer growth and metastasis [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, (12): 1007-1020
- [20] Zou YH, Li XD, Zhang QH, et al. RACK1 Silencing Induces Cell Apoptosis and Inhibits Cell Proliferation in Hepatocellular Carcinoma MHCC97-H Cells[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(1): 101-107
- [21] 孙启鑫, 孟凡义, 扶云碧, 等. 硼替佐米或联合三氧化二砷诱导 HL-60 细胞凋亡实验研究 [J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(7): 1022-1025
- [22] Su J, Xu J, Zhang S. RACK1, scaffolding a heterotrimeric G protein and a MAPK cascade[J]. *Trends Plant Sci*, 2015, 20(7): 405-407
- [23] Li XY, Hu Y, Li NS, et al. RACK1 Acts as a Potential Tumor Promoter in Colorectal Cancer [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019(6): 1-8
- [24] Liao S, Xiao S, Chen H, et al. The receptor for activated protein kinase C promotes cell growth, invasion and migration in cervical cancer[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(5): 1497-1507
- [25] 次旦旺久, 林坤, 卢再鸣, 等. MAPK 信号通路在肝癌发生发展及治疗中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(9): 1810-1813
- [26] Lu M, Wang Y, Zhan X. The MAPK Pathway-Based Drug Therapeutic Targets in Pituitary Adenomas [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 22(10): 330-361
- [27] Neamatallah T. Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway: A Critical Regulator in Tumor-associated Macrophage Polarization[J]. *J Microsc Ultrastruct*, 2019, 7(2): 53-56
- [28] 刘长蛟, 李明春. 阻断 MAPK 信号通路抗癌药物的研究进展[J]. *解放军药学报*, 2015, 31(6): 548-551
- [29] Hu J, Hu WX. Targeting signaling pathways in multiple myeloma: Pathogenesis and implication for treatments [J]. *Cancer Lett*, 2018, 414(11): 214-221
- [30] Ohguchi H, Harada T, Sagawa M, et al. KDM6B modulates MAPK pathway mediating multiple myeloma cell growth and survival [J]. *Leukemia*, 2017, 31(12): 2661-2669
- [31] Matthews GM, de Matos Simoes R, Dhimolea E, et al. NF-kappaB dysregulation in multiple myeloma [J]. *Semin Cancer Biol*, 2016, 39(5): 68-76
- [32] Ramakrishnan V, Kumar S. PI3K/AKT/mTOR pathway in multiple myeloma: from basic biology to clinical promise[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(11): 2524-2534
- [33] Ren Z, van Andel H, de Lau W, et al. Syndecan-1 promotes Wnt/beta-catenin signaling in multiple myeloma by presenting Wnts and R-spondins[J]. *Blood*, 2018, 131(9): 982-994