

# 肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

TAK-242对人多发性骨髓瘤细胞增殖及凋亡的影响

段萍萍, 艾丽梅

引用本文:

段萍萍, 艾丽梅. TAK-242对人多发性骨髓瘤细胞增殖及凋亡的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(04): 322-326.

DUAN Pingping, AI Limei. Effect of TAK-242 on Proliferation and Apoptosis of Human Multiple Myeloma Cells[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(04): 322-326.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1743>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

复发难治性多发性骨髓瘤治疗的现状与挑战

Current Status and Challenges in Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 759-765 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0871>

沈阳市2009—2014年多发性骨髓瘤发病分析

Incidence of Multiple Myeloma in Shenyang from 2009 to 2014

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 547-550 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1851>

RNA聚合酶 I 抑制剂通过NF- $\kappa$  b调控鼻咽癌细胞系CNE-1的增殖、侵袭与凋亡

RNA Polymerase I Inhibitor Regulates Proliferation, Invasion and Apoptosis of Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line CNE-1 by NF- $\kappa$  b

肿瘤防治研究. 2019, 46(04): 294-300 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1211>

CD20+多发性骨髓瘤的临床特点和临床研究

Clinical Characteristics and Treatment of Multiple Myeloma with Positive Expression of CD20

肿瘤防治研究. 2017, 44(1): 34-37 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.01.007>

青少年颅骨孤立性浆细胞瘤1例报道

One Case of Solitary Plasmacytoma of Skull Bone with Teenagers

肿瘤防治研究. 2017, 44(1): 79-80 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.01.017>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1743

• 基础研究 •

# TAK-242对人多发性骨髓瘤细胞增殖及凋亡的影响

段萍萍, 艾丽梅

**Effect of TAK-242 on Proliferation and Apoptosis of Human Multiple Myeloma Cells**

DUAN Pingping, AI Limei

*Department of Hematology, The First Hospital Affiliated to Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China**Corresponding Author: AI Limei, E-mail: alm121001@163.com*

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Toll-like receptor 4 (TLR4) specific inhibitor TAK-242 on the proliferation and apoptosis of human multiple myeloma cell line RPMI8226. **Methods** Treated with 0, 20, 40 and 80  $\mu\text{mol/L}$  TAK-242, the human multiple myeloma cell line RPMI8226 with logarithmic growth were divided into control group, group A, group B and group C, respectively. After 24 hours of culture, the cell proliferation inhibition rate was detected by CCK-8 method; the apoptosis rate was detected by Annexin-V/PI; the expression levels of TLR4 and Myd88 mRNA were detected by RT-PCR; the protein expression levels of Myd88 and NF- $\kappa$ B were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the cell proliferation inhibition rate and apoptosis rate of group A, B and C were increased; the expression levels of TLR4, Myd88 mRNA and the protein expression levels of Myd88 and NF- $\kappa$ B were decreased; and the differences among group A, B and C were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** TAK-242 could inhibit the proliferation and promote the apoptosis of human multiple myeloma cell line RPMI8226, which may be related with the inhibition of NF- $\kappa$ B signaling pathway function.

**Key words:** Multiple myeloma; TAK-242; Proliferation; Apoptosis

**摘要: 目的** 探讨Toll样受体4 (TLR4) 特异性抑制剂TAK-242对人多发性骨髓瘤细胞株RPMI8226增殖及凋亡的影响。**方法** 取对数期生长的人多发性骨髓瘤细胞株RPMI8226分为A、B、C组及对照组 (Control), A、B、C组分别加入终浓度为20、40、80  $\mu\text{mol/L}$ 的TAK-242, 对照组不加抑制剂, 培养24 h后, 采用CCK-8法检测细胞增殖抑制率; Annexin-V/PI检测细胞凋亡率; RT-PCR检测细胞TLR4、Myd88 mRNA的表达水平; Western blot检测细胞Myd88、NF- $\kappa$ B的蛋白表达情况。**结果** A、B、C组细胞增殖抑制率、凋亡率升高, TLR4、Myd88 mRNA表达水平及Myd88、NF- $\kappa$ B的蛋白表达水平降低, 各浓度组之间的差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** TAK-242可抑制人多发性骨髓瘤细胞RPMI8226的增殖, 促进细胞凋亡, 其机制可能为NF- $\kappa$ B信号通路功能被抑制。

**关键词:** 多发性骨髓瘤; TAK-242; 增殖; 凋亡

**中图分类号:** R733.3

**文献标识码:** A

**开放科学(资源服务)标识码(OSID):**



## 0 引言

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 以骨髓浆细胞的恶性增生为特征, 是血液系统的恶性肿瘤, 发病率仅次于淋巴瘤, 在我国的发病率约为1/10万<sup>[1]</sup>。传统的多发性骨髓瘤治疗方法包

括化疗、放疗以及造血干细胞移植, 但治疗效果不理想。多发性骨髓瘤到目前为止依然被认为是一种不可治愈的疾病<sup>[2]</sup>, 对大多数骨髓瘤患者的治疗目的是改善其生活质量、延长生存期。有临床研究表明: 生物治疗对多发性骨髓瘤具有良好的疗效<sup>[3-4]</sup>。因此, 寻找多发性骨髓瘤生物治疗的潜在靶点, 已经成为目前血液系统恶性肿瘤研究的热点。

Toll样受体4 (Toll like receptors 4, TLR4) 是一种模式识别受体, 属于I型跨膜蛋白<sup>[5]</sup>, 是人类发现的第1个TLR样相关蛋白, 分布于多种组织和细胞中。研究表明, TLR4

收稿日期: 2018-11-15; 修回日期: 2019-01-30

基金项目: 辽宁省自然科学基金指导计划 (20180550001)

作者单位: 121000 锦州, 锦州医科大学附属第一医院血液科

通信作者: 艾丽梅, E-mail: alm121001@163.com

作者简介: 段萍萍 (1988-), 女, 硕士在读, 主要从事恶性血液病研究

通过对入侵的病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 或损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMP) 的识别, 从而启动机体的固有免疫和获得性免疫<sup>[6]</sup>。TLR4在炎症反应、免疫和肿瘤的发生发展中具有重要的影响, 能够激活Myd88/NF-κB信号通路、诱导肿瘤细胞的免疫逃逸、促进肿瘤细胞的增殖和恶化、抑制肿瘤细胞的凋亡, 提示TLR4可能会成为肿瘤生物治疗的新靶点。因此, 本研究观察了TLR4抑制剂TAK-242对人多发性骨髓瘤细胞株RPMI8226增殖、凋亡的影响, 并探究可能的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞及试剂

人多发性骨髓瘤细胞株RPMI8226由中国医学科学院血液病医院实验室赠予。反转录试剂盒、荧光定量试剂盒购自加拿大ABM公司。引物合成及测序均由上海生物工程科技有限公司完成, 见表1。Myd88、NF-κB、GAPDH抗体购自英国Abcam公司, TAK-242购自法国InvivoGen公司, RPMI1640培养液购自美国HyClone公司, CCK-8试剂盒购自日本同仁化学研究所, Annexin-V/PI试剂盒购自上海翊圣生物科技有限公司。

表1 PCR引物序列

Table1 Sequences of PCR primers

Genes	Primers
TLR4	Forward: 5'-CAGAATGCTAAGGAAGCCGC-3' Reverse: 5'-GTGGCTCGCTATCACCGTCT-3'
Myd88	Forward: 5'-TCCTGGCCTCTGGCATATT-3' Reverse: 5'-GCTCCCTGCTCACATCATTAC-3'
GAPDH	Forward: 5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTG-3' Reverse: 5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养及分组 人多发性骨髓瘤RPMI8226细胞株复苏后接种于培养瓶中, 采用含10%胎牛血清 (FBS) 的RPMI1640培养液 (青霉素100 u/ml和链霉素100 μg/ml), 于37℃、5%CO<sub>2</sub>饱和湿度的培养箱中培养, 每2~3天换液或传代, 取对数生长期细胞进行实验。将RPMI8226细胞分为A、B、C组及对照组 (control), 其中A、B、C组分别加入终浓度为20、40、80 μmol/L的TAK-242培养 (浓度选择参考文献<sup>[7]</sup>), 对照组不加抑制剂。

1.2.2 CCK-8法检测各组细胞增殖抑制率 取对数生长期RPMI8226细胞接种于96孔板, 每孔6×10<sup>3</sup>个细胞, 每组设4个平行孔, 按照上述方法分

为4组, 于37℃、5%CO<sub>2</sub>饱和湿度的培养箱内培养24 h, 培养结束前4 h每孔加入10 μl CCK-8。用自动酶联免疫检测仪检测各孔细胞在450 nm波长处的吸光度值 (OD值), 根据吸光度值分析细胞的增殖能力。细胞增殖抑制率=(1-OD<sub>实验组</sub>/OD<sub>对照组</sub>值)×100%, 实验重复3次, 取平均值。

1.2.3 Annexin-V/PI检测各组细胞凋亡率 取对数生长期RPMI8226细胞接种于6孔板, 每孔4×10<sup>5</sup>个细胞, 按照上述方法分为4组, 放置于37℃、5%CO<sub>2</sub>饱和湿度培养箱内培养, 24 h后取各组细胞, 用预冷PBS洗涤2次, 收集细胞后加入100 μl 1×Binding Buffer重悬细胞, 然后加入5 μl的Annexin V-FITC和10 μl的PI Staining Solution并轻轻混匀, 室温、避光条件下反应15 min。加入400 μl 5×Binding Buffer混匀后用流式检测专用的试管收集标本, 用流式细胞仪检测各组细胞的凋亡情况。

1.2.4 RT-PCR检测各组细胞TLR4、Myd88 mRNA表达水平 采用1.2.3中的方法收集细胞, 用TRIzol法提取细胞总RNA, 然后用NanoDrop ND-2000微量分光光度计检测总RNA的浓度和纯度。根据ABM反转录试剂盒说明书将RNA反转录为cDNA。采用20 μl RT-PCR反应体系, 反应条件为: 25℃ 10 min, 42℃ 50 min, 85℃ 5 min。按照ABM说明书, 配制qPCR反应体系20 μl, 反应条件如下: 95℃预变性10 min×1; 95℃变性15 s, 60℃退火60 s, 共40个循环。实验重复3次, 2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算TLR4、Myd88 mRNA的相对表达水平。

1.2.5 Western blot检测细胞Myd88、NF-κB的蛋白表达情况 同样的方法收集细胞后用RIPA裂解液在冰上裂解20 min, 4℃、12 000 r/min离心10 min后取含全蛋白的上清液, 用BCA法进行蛋白定量。然后上样、电泳、转膜, 采用5%BSA室温封闭2 h, TBST洗膜5 min×3次, 加入Myd88、NF-κB、GAPDH的一抗 (稀释比例均为1:1 000), 4℃孵育过夜, TBST洗膜3遍, 每次10 min。再加入二抗室温下杂交1.5 h, TBST洗膜3遍, 每次10 min, 应用ECL显色剂显影并保存, 用Image J软件分析条带的灰度值, 计算条带Myd88、NF-κB与GAPDH条带的灰度值之比。

### 1.3 统计学方法

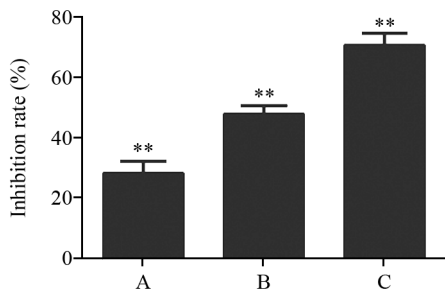
采用SPSS16.0统计软件进行分析, 数据以均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间的检验先采用单因素方差分析, 若整体差异有统计学意义, 进一步多重比较采用LSD检验, P<0.05为差异有统计学意义。



## 2 结果

### 2.1 Toll样受体4抑制剂TAK-242对细胞RPMI8226增殖抑制率的影响

CCK-8结果显示,与对照组(0)比较,A、B、C三组多发性骨髓瘤细胞增殖抑制率逐渐升高,分别为(27.76±3.85)%、(47.50±2.78)%、(73.43±1.69)%,差异均有统计学意义(P=0.000)。提示TLR4抑制剂具有抑制RPMI8226细胞增殖的作用,见图1。



A: 20μmol/L TAK-242 group; B: 40μmol/L TAK-242 group; C: 80μmol/L TAK-242 group; \*\*: P<0.01, compared with control group(0)

图1 CCK-8法检测不同浓度抑制剂对人多发性骨髓瘤细胞RPMI8226增殖的抑制作用

Figure1 Inhibition effect of TAK-242 at different concentrations on proliferation of human multiple myeloma cell lines RPMI8226 detected by CCK-8 assay

### 2.2 Toll样受体4抑制剂TAK-242对细胞RPMI8226凋亡率的影响

流式细胞术检测结果显示,经不同浓度的抑制剂处理RPMI8226细胞24 h后,随着抑制作用浓度的增加,多发性骨髓瘤细胞凋亡率逐渐升高,分别为A组(34.67±5.03)%、B组(42.33±2.52)%、C组(55.67±5.13)%,各浓度组与对

照组(19.67±2.52)%之间的凋亡率差异有统计学意义(P=0.000)。提示TLR4抑制剂具有促进RPMI8226细胞凋亡的作用,见图2。

### 2.3 Toll样受体4抑制剂TAK-242对RPMI8226细胞TLR4、Myd88 mRNA表达水平的影响

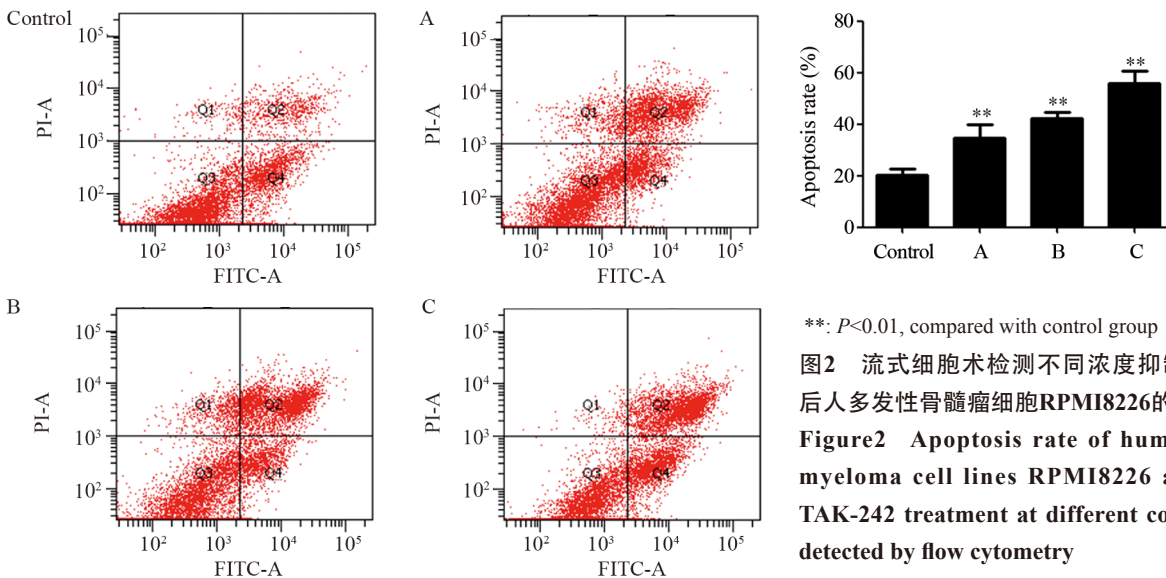
结果显示,经不同浓度的抑制剂处理RPMI8226细胞24 h后,随着抑制作用浓度的增加,TLR4、Myd88 mRNA相对表达量逐渐降低,各浓度组与对照组之间的差异有统计学意义(P<0.05)。其中,C组TLR4、Myd88 mRNA相对表达量明显降低(P=0.049、P=0.014),A组、B组TLR4、Myd88 mRNA相对表达量显著降低(P=0.000),见图3。

### 2.4 Toll样受体4抑制剂TAK-242对RPMI8226细胞Myd88、NF-κB的蛋白表达的影响

Western blot结果显示,经不同浓度的抑制剂处理RPMI8226细胞24 h后,随着抑制作用浓度的增加,Myd88、NF-κB的蛋白相对表达量逐渐降低,各浓度组与对照组之间的差异有统计学意义(P<0.05)。其中,B组Myd88蛋白相对表达量(P=0.000)、C组NF-κB的蛋白相对表达量(P=0.002)显著降低,见图4。

## 3 讨论

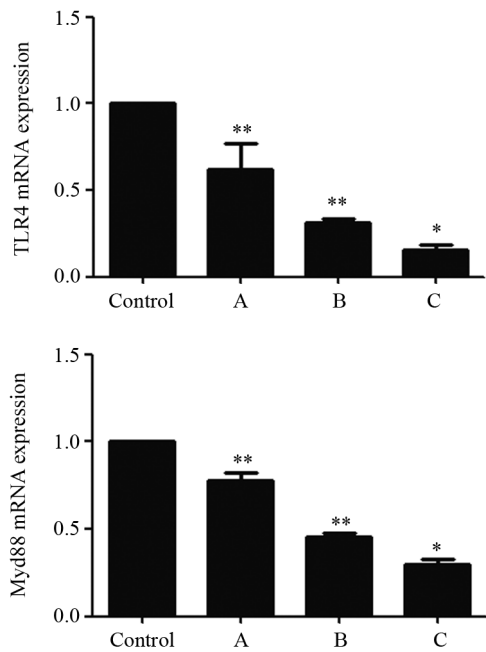
TLR4是人类发现的第一个跨膜信号转导受体家族(TLRs)相关性蛋白,在TLRs中占有重要位置,其结构分为3部分:胞内段、跨膜区、胞外段,可以调控共刺激信号分子和细胞因子的表达,也可以调控细胞的增殖、凋亡以及肿瘤微环境的形成。TLR4信号通路有两条:一条为Myd88依赖性信号途径,另一条为Myd88非依赖性转导



\*\*: P<0.01, compared with control group

图2 流式细胞术检测不同浓度抑制剂作用24h后人多发性骨髓瘤细胞RPMI8226的凋亡率

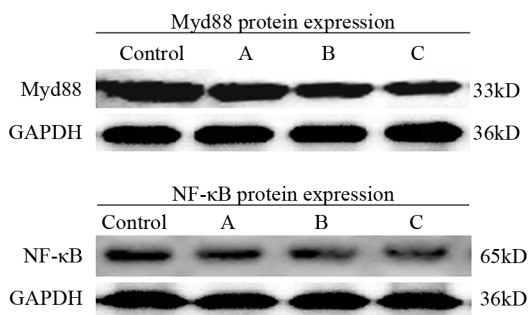
Figure2 Apoptosis rate of human multiple myeloma cell lines RPMI8226 after 24h of TAK-242 treatment at different concentrations detected by flow cytometry



\*\*: $P<0.01$ , \*: $P<0.05$ , compared with control group

图3 RT-PCR检测不同浓度抑制剂作用后人多发性骨髓瘤细胞TLR4、Myd88 mRNA的表达水平

Figure3 TLR4 and Myd88 mRNA expression in human multiple myeloma cells treated with different concentrations of TAK-242 detected by RT-PCR



\*\*: $P<0.01$ , \*: $P<0.05$ , compared with control group

图4 Western blot检测不同浓度抑制剂作用后人多发性骨髓瘤细胞Myd88、NF-κB的蛋白表达情况

Figure4 Expression of Myd88 and NF-κB in human multiple myeloma cells treated with different concentrations of TAK-242 detected by Western blot

途径<sup>[8]</sup>，其中以Myd88依赖性转导途径最为常见。髓样分化因子88（myeloid differentiation factor88, Myd88）是一种含有TIR结构域的接头蛋白，被认为是TLR4信号转导过程中最重要的接头蛋白。它的本质是一种细胞质可溶性蛋白，是Toll样信号通路中最关键的衔接分子<sup>[9]</sup>。Myd88依赖性信号途径通过激活Myd88，最终开启MAPK和NF-κB信号通路，以及促炎性反应因子、共刺激分子的表达；Myd88非依赖性信号途径则不依赖于Myd88蛋白的激活，主要是通过干扰素调节因子3（IFN

regulatory factor 3, IRF-3）来延迟性激活NF-κB的活性。TLR4信号通路在肝癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌等肿瘤细胞中的作用被广泛报道<sup>[10-13]</sup>，而在多发性骨髓瘤中的表达和意义及其作用机制较少有文献报道。

TLR4是近些年肿瘤免疫学领域的研究热点，靶向TLR4的小分子特异性抑制剂有望成为肿瘤治疗的新药<sup>[14]</sup>。TAK-242是TLR4胞内结构域的选择性特异性抑制剂<sup>[15-16]</sup>，目前已经证实了其在体外细胞培养实验中具有抗肿瘤的作用<sup>[17]</sup>，但是对于其在多发性骨髓瘤细胞增殖、凋亡中的作用目前尚无相关报道。

为了明确TLR4信号通路在多发性骨髓瘤进展中的作用，本研究经不同浓度的TLR4抑制剂处理多发性骨髓瘤RPMI8226细胞，结果显示，实验组细胞TLR4、Myd88 mRNA表达水平降低，同时Myd88、NF-κB蛋白表达量也降低，提示通过抑制TLR4信号通路可以显著抑制NF-κB的表达水平，与2016年Gao等<sup>[18]</sup>的报道相似。NF-κB是一种氧化还原敏感蛋白复合物，是调节炎症反应过程的关键转录因子，在炎症和免疫反应中起重要作用。在正常情况下，通常NF-κB以与p50、p65结合形成异二聚体的形式存在，并且与NF-κB抑制蛋白（inhibitor proteins of NF-κB, IκB）结合形成三聚体，滞留在细胞质中，TLR4信号通路被激活后，IκB发生磷酸化，进而和NF-κB解离，三聚体被降解，NF-κB由此活化后迁移进入细胞核内，活化并启动包括TNF-α、IL-1β、IL-6在内的多种炎症反应介质的表达，完成信号通路转导，然而炎症细胞因子的产生会反过来激活NF-κB，炎症反应被放大，由此引发炎症反应的级联作用。因此，NF-κB在炎症反应和免疫反应中起着非常重要的调控作用<sup>[19]</sup>，而大多数癌症的发生、发展往往与NF-κB介导的炎症反应通路有着密不可分的联系<sup>[20]</sup>。此外，NF-κB信号转导通路也与细胞凋亡密切相关<sup>[21]</sup>。NF-κB被活化后通过对凋亡基因的调控，进而调控下游蛋白表达来参与细胞的凋亡过程，最终导致半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（CysteinyI aspartate specific proteinase, Caspase-3）的活化，Caspase-3的激活是细胞凋亡过程的最后关键步骤。以往研究发现，TLR4信号通路对多发性骨髓瘤的增殖和凋亡起重要作用<sup>[22-33]</sup>。本研究结果表明，TLR4信号通路被抑制后，多发性骨髓瘤细胞的增殖抑制率、凋亡率均增高，且随TAK-242浓度的升高，细胞增殖抑制率、凋亡率亦随之增高，说明

TAK-242可抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖、促进细胞凋亡。

综上所述, Toll样受体4特异性抑制剂 TAK-242可抑制人多发性骨髓瘤细胞的增殖、促进细胞凋亡, 其机制可能为抑制TLR4/Myd88/NF- $\kappa$ B信号通路, 提示阻断TLR4可能是治疗多发性骨髓瘤的潜在方法, 未来需在动物实验中进一步实验去验证TAK-242对人多发性骨髓瘤细胞增殖、凋亡的影响。

#### 参考文献:

- [1] WHO, International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence world-wide in 2012[EB/OL]. [2017-10-01]. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
- [2] Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, *et al.* Therapy for relapsed multiple myeloma: guidelines from the mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy[J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92(4): 578-98.
- [3] Nijhof IS, van de Donk NWCJ, Zweegman S, *et al.* Current and new therapeutic strategies for relapsed and refractory multiple myeloma: an update[J]. Drugs, 2018, 78(1): 19-37.
- [4] Kreicik J, Casnenf T, Nijhof IS, *et al.* Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma[J]. Blood, 2016, 128(3): 384-94.
- [5] Gómez R, Villalvilla A, Largo R, *et al.* TLR4 signalling in osteoarthritis-finding targets for candidate DMOADs[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(3): 159-70.
- [6] Harsini S, Beigy M, Akhavan-Sabbagh M, *et al.* Toll-like receptors in lymphoid malignancies: double-edged sword[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2014, 89(2): 262-83.
- [7] Matsunaga N, Tsuchimori N, Matsumoto T, *et al.* TAK-242 (resatorvid), a small-molecule inhibitor of Toll-like receptor (TLR) 4 signaling, binds selectively to TLR4 and interferes with interactions between TLR4 and its adaptor molecules[J]. Mol Pharmacol, 2011, 79(1): 34-41.
- [8] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signaling[J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4(7): 499-511.
- [9] Jeong E, Lee JY. Intrinsic and extrinsic regulation of innate immune receptors[J]. Yonsei Med, 2011, 52(3): 379-92.
- [10] Kurt H, Ozbayer C, Bayramoglu A, *et al.* Determination of the relationship between rs4986790 and rs4986791 variants of TLR4 gene and lung cancer[J]. Inflammation, 2016, 39(1): 166-71.
- [11] Dajon M, Iribarren K, Cremer I, *et al.* Toll-like receptor stimulation in cancer: A pro-and anti-tumor double-edged sword[J]. Immunobiology, 2017, 222(1): 89-100.
- [12] Ptak A, Rak-Mardyla A, Gregoraszczyk EL, *et al.* Cooperation of bisphenol A and leptin in inhibition of caspase-3 expression and activity in OVCAR-3 ovarian cancer cells[J]. Toxicol In Vitro, 2013, 27(6): 1937-43.
- [13] Ran S. The Role of TLR4 in Chemotherapy-Driven Metastasis[J]. Cancer Res, 2015, 75(12): 2405-10.
- [14] 郭隽馥, 王艳杰, 苗兰英, 等. 沉默Toll样受体4表达对肺腺癌 A549细胞凋亡及细胞周期的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(3): 225-8. [Guo JF, Wang YJ, Miao LY, *et al.* Effect of Silencing Toll-like Receptor 4 Expression on Cell Cycle and Apoptosis of Human Lung Adenocarcinoma Cells A549[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2015, 42(3): 225-8.]
- [15] Yu P, Cheng X, Du Y, *et al.* TAK-242 can be the potential agents for preventing invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Med Hypotheses, 2013, 81(4): 653-5.
- [16] Catanzaro D, Ragazzi E, Vianello C, *et al.* Effect of Quercetin on Cell Cycle and Cyclin Expression in Ovarian Carcinoma and Osteosarcoma Cell Lines[J]. Nat Prod Commun, 2015, 10(8): 1365-8.
- [17] Sun Nk, Huang SL, Chang TC, *et al.* TLR4 and NF $\kappa$ B signaling is critical for taxol resistance in ovarian carcinoma cells[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(3): 2489-501.
- [18] Gao H, Wang J. Andrographolide inhibits multiple myeloma cells by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(2): 1827-32.
- [19] Song L, Rawal B, Nemeth JA, *et al.* JAK1 activates STAT3 activity in non-small-cell lung cancer cells and IL-6 neutralizing antibodies can suppress JAK1-STAT3 signaling[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(3): 481-94.
- [20] 刘华, 杨春娟, 吴高松, 等. NF- $\kappa$ B信号介导的慢性炎症与癌症形成的关系[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(2): 221-3. [Liu H, Yang CJ, Wu GS, *et al.* Relationship between chronic inflammation and cancer formation mediated by NF- $\kappa$ B signaling[J]. Shi Yong Yao Wu Yu Lin Chuang, 2017, 20(2): 221-3.]
- [21] 熊宏林, 谢永利, 徐若飞, 等. p62与NF- $\kappa$ B介导的凋亡通路在大鼠急性胸段脊柱脊髓损伤中的机制[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(13): 1255-8. [Xiong HL, Xie YL, Xu RF, *et al.* Molecular mechanism of p62/NF- $\kappa$ B-mediated apoptosis pathway in acute spinal cord injury in rats[J]. Lin Chuang He Shi Yan Yi Xue Za Zhi, 2017, 16(13): 1255-8.]
- [22] 包悍英, 王丽娟, 杨杨, 等. TLR4参与多发性骨髓瘤细胞增殖及凋亡作用研究[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2009, 38(5): 465-9. [Bao HY, Wang LJ, Yang Y, *et al.* TLR4 signals are involved in multiple myeloma cell proliferation and apoptosis[J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao: Yi Xue Ban, 2009, 38(5): 465-9.]
- [23] Bao H, Lu P, Wang L, *et al.* Triggering of toll-like receptor-4 in human multiple myeloma cells promotes proliferation and alters cell responses to immune and chemotherapy drug attack[J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11(1): 58-67.

[编辑: 刘红武; 校对: 黄园玲]

#### 作者贡献:

段萍萍: 实验的设计、数据获取及分析, 论文的撰写及修改  
艾丽梅: 参与实验的设计, 论文的修改