

• 药理与临床 •

七叶一枝花活性成分 pennogenin 3-O- β -chacotrioxide 对伯基特淋巴瘤的抑制作用及机制

邓玲^{1,2}, 章美娜^{1,2}, 杨晏^{1,2}, 宋念竹^{1,2}, 黄传玉^{1,2}, 涂冬云^{1,2}, 卢恺婧^{1,2}, 徐林艳^{1,2*}, 桑威^{1,2*}

1. 徐州医科大学, 江苏 徐州 221000

2. 徐州医科大学附属医院 血液科, 江苏 徐州 221000

摘要: 目的 探讨七叶一枝花 *Paris polyphylla* 活性成分 pennogenin 3-O- β -chacotrioxide (P3C) 抑制伯基特淋巴瘤细胞增殖的作用及其作用机制, 以及 P3C 联合化疗药物依托泊苷 (VP-16) 对伯基特淋巴瘤细胞增殖的影响。方法 CCK-8 法检测不同浓度的 P3C 以及 P3C 联合 VP-16 对 Raji 和 CA46 细胞增殖的影响; 流式细胞术检测其对细胞周期和凋亡的影响; Western blotting 检测周期、凋亡和自噬相关蛋白表达; qRT-PCR 检测自噬相关基因表达。以免疫缺陷鼠移植瘤模型为研究对象, 给予 P3C 干预后, 采用活体成像技术观察 P3C 对体内肿瘤生长的影响; Western blotting 检测肿瘤组织中 Ki67 及凋亡相关蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 的表达。结果 P3C 可呈剂量相关性地抑制 Raji 和 CA46 细胞活力, 半数抑制浓度 (half inhibitory concentration, IC₅₀) 分别为 1.12、0.97 μ mol/L, 并诱导细胞周期 G₀/G₁ 期阻滞; P3C 显著增加凋亡细胞的比例, 细胞凋亡相关蛋白 Caspase-3、Caspase-9、PARP 等表达升高, 自噬相关基因及蛋白微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3)、自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, ATG5)、ATG7 表达升高, p62 表达降低, p38 的磷酸化水平升高, 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的磷酸化水平降低, 与对照组比较均具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。P3C 和依托泊苷具有良好的协同作用, 协同指数 (collaboration index, CI) < 1 ; 与单药组相比, 药物联合组对 Raji 和 CA46 细胞杀伤作用更强, 且进一步促进 p38 和降低 ERK 的磷酸化水平 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。体内实验中, 与模型组比较, P3C 能够明显抑制肿瘤生长 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 肿瘤组织中 Ki67 蛋白表达明显降低 ($P < 0.001$), Caspase-3、PARP 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$), 与细胞实验结果一致。结论 P3C 可以有效抑制伯基特淋巴瘤细胞的增殖, 诱导其发生凋亡、自噬和细胞周期 G₀/G₁ 期停滞, 以及其在体内的生长和增殖。同时能够加强化疗药物依托泊苷对于伯基特淋巴瘤细胞的杀伤作用, 并且可能通过调控 p38/ERK 信号通路实现抗肿瘤作用。

关键词: 七叶一枝花; pennogenin 3-O- β -chacotrioxide; 伯基特淋巴瘤; 凋亡; 自噬; MAPK 信号通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)06-2120-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.06.011

Effect and mechanism of pennogenin 3-O- β -chacotrioxide (a bioactive compound from *Paris polyphylla*) in inhibiting Burkitt lymphoma

DENG Ling^{1,2}, ZHANG Meina^{1,2}, YANG Yan^{1,2}, SONG Nianzhu^{1,2}, HUANG Chuanyu^{1,2}, TU Dongyun^{1,2}, LU Kaijing^{1,2}, XU Linyan^{1,2}, SANG Wei^{1,2}

1. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

2. Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

收稿日期: 2025-11-05

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82470192); 江苏省自然科学基金面上项目 (BK20241768); 江苏省卫生健康委医学科研项目 (Z2024062); 徐州市卫生健康委医学科科技创新项目 (XWKYHT20240109); 徐州医科大学附属医院发展基金项目 (XYFY202314); 徐州医科大学-齐鲁制药联合基金资助 (QL-YB014); 江苏省高水平医院建设项目 (GSPJS202501)

作者简介: 邓玲, 硕士研究生, 研究方向为中药治疗血液疾病淋巴瘤研究。E-mail: dengling0222@163.com

*通信作者: 徐林艳, 博士, 硕士生导师, 从事血液病研究。E-mail: xulinyan2014@126.com

桑威, 副教授, 博士生导师, 从事临床血液病研究。E-mail: xyfy1b1515@xzhmu.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the inhibitory effect and mechanism of pennogenin 3-*O*- β -chacotrioside (P3C), an active ingredient from *Paris polyphylla*, on the proliferation of Burkitt's lymphoma (BL) cells, as well as the combined effect of P3C and the chemotherapeutic drug etoposide (VP-16) on BL cell proliferation. **Methods** The inhibitory effects of different concentrations of P3C alone or in combination with VP-16 on Raji and CA46 cells proliferation were assessed using CCK-8 assay. Flow cytometry was employed to analyze cell cycle distribution and apoptosis. Western blotting was used to detect the expressions of proteins related to cell cycle, apoptosis and autophagy. qRT-PCR was used to detect the expressions of autophagy-related genes. Using an immunodeficient mouse xenograft model, after P3C intervention, the effect of P3C on tumor growth *in vivo* was monitored via live imaging. Western blotting was performed to detect the expressions of Ki67 and apoptosis-related proteins cystein-aspartate protease-3 (Caspase-3) and poly ADP-ribose polymerase (PARP) in tumor tissues. **Results** P3C inhibited the viability of Raji and CA46 cells in a dose-dependent manner, with half inhibitory concentration (IC₅₀) values of 1.12, 0.97 μ mol/L, respectively, and induced G₀/G₁ phase cell cycle arrest. P3C significantly increased the proportion of apoptotic cells and elevated the expressions of apoptosis-related proteins such as Caspase-3, Caspase-9 and PARP, increased the expressions of autophagy-related genes and proteins such as microtubule-associated protein light chain 3 (LC3), autophagy-related gene 5 (ATG5) and ATG7, decreased the expression of p62, increased the phosphorylation level of p38, while decreased the phosphorylation level of extracellular regulated protein kinases (ERK), all of which were statistically significant compared with control group ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). P3C and etoposide had a good synergistic effect, with a collaboration index (CI) < 1 . Compared with the monotherapy group, the drug combination group had a stronger killing effect on Raji and CA46 cells, and further promoted p38 and reduced ERK phosphorylation levels ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). In the *in vivo* experiments, compared with model group, P3C significantly inhibited tumor growth ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), significantly reduced Ki67 protein expression in tumor tissue ($P < 0.001$), and significantly increases Caspase-3 and PARP protein expressions ($P < 0.05$), which was consistent with the results of cell experiments. **Conclusion** P3C could effectively inhibit the proliferation of Burkitt's lymphoma cells, induce apoptosis, autophagy, and cell cycle G₀/G₁ arrest, as well as their growth and proliferation *in vivo*. At the same time, it could enhance the killing effect of chemotherapy drug etoposide on Burkitt's lymphoma cells, and may achieve anti-tumor effects by regulating p38/ERK signaling pathway. **Key words:** *Paris polyphylla* Sm.; pennogenin 3-*O*- β -chacotrioside; Burkitt lymphoma; apoptosis; autophagy; MAPK signaling pathway

淋巴瘤是全球最常见的癌症之一，伯基特淋巴瘤是具有高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤，来源于滤泡生发中心 B 细胞。伯基特淋巴瘤是第一个染色体易位与疾病发病机制相关的淋巴恶性肿瘤，其遗传学特征是髓细胞瘤癌基因（myelocytomatosis oncogene, Myc/c-Myc）与免疫球蛋白重链（immunoglobulin heavy chain, IGH）位点的相互易位引起的 c-myc 表达失调，最终导致细胞过度增殖和肿瘤快速发展^[1]。化疗是治疗晚期和复发性病例的主要方法，采用单克隆抗 CD20 抗体利妥昔单抗联合化疗作为一线治疗方案，能显著增加大部分患者的缓解率和长期生存率，但由于伯基特淋巴瘤的异质性和侵袭性，仍有部分患者的病情无法得到改善^[2-3]。因此，对于无法耐受强化治疗或者难治复发的伯基特淋巴瘤患者，急需开发有效的补充疗法来提高肿瘤抑制效率和控制化疗的不良反应。

七叶一枝花 *Paris polyphylla* Sm. 是我国治疗各种形式癌症的传统中药，其活性成分在抗菌、消炎、抗肿瘤等方面具有良好作用^[4]。Pennogenin 3-*O*- β -chacotrioside (P3C) 是一种从七叶一枝花乙醇提取物 (ethanolic extract from *P. polyphylla*, EEPP) 中分

离的有效活性成分，Lin 等^[5]发现 EEPP 在人结直肠癌细胞中具有抑癌疗效，其作用机制是通过增加自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 和 Beclin1 的表达调节自噬来抑制肿瘤细胞的活性。七叶一枝花其他提取物如皂苷类成分能够抑制多种肿瘤细胞 (如结肠癌^[6]、脑胶质瘤^[7]、骨髓瘤^[8]和前列腺癌^[9]等) 的增殖和侵袭，促进肿瘤细胞的凋亡。刘玉莲等^[10]发现重楼皂苷 II 促进弥漫大 B 淋巴瘤细胞凋亡。有研究发现重楼对白血病 CEM/VCR 细胞多药耐药具有逆转作用^[11]。但关于 P3C 对于淋巴瘤的抑制作用及其分子机制目前未有研究进行报道。因此，本研究旨在探讨 P3C 对伯基特淋巴瘤细胞增殖、凋亡和自噬的影响及其机制，以及与淋巴瘤化疗药物依托泊苷联合的协同作用，以期为临床上伯基特淋巴瘤患者开发新的治疗药物提供实验依据。

1 材料

1.1 细胞与动物

人伯基特淋巴瘤细胞系 Raji、CA46 细胞均购自美国 ATCC 生物标准品资源中心。

NOD-Scid 雌鼠 6 只，4~6 周龄，体质量 18~

20 g, 由赛业生物科技有限公司提供, 许可证号 SCXK(苏)2025-0013。动物于实验前适应性饲养 3 d, 每日给予标准食物和饮水, 室温(25±2)℃。本研究经徐州医科大学实验伦理委员会批准(批准号 202504T022)。

1.2 药品与试剂

P3C(质量分数≥99.77%, 批号 142461)购自美国 TargetMol 公司, 结构式见图 1; 依托泊苷(VP-16, 批号 BBIK0013)购自齐鲁制药有限公司, P3C、VP-16 用二甲基亚砜配制成 50 mmol/L 的母液, 置于-80℃保存; IMDM 培养基(批号 K211222)购自上海源培有限公司; 胎牛血清(批号 B210830RP)购自美国 Gibco 公司; RNA 提取试剂盒(批号 7E770C3)、一步法快速凝胶试剂盒(批号 7E1491F4)购自 Vazyme 公司; CCK-8 试剂盒(批号 C0042)购自碧云天生物技术有限公司; BCA 蛋白浓度测定试剂盒(批号 20250401)购自苏州新赛美生物科技有限公司; Annexin V-APC/7-AAD 细胞凋亡试剂盒(批号 25001K2258)、增强型化学发光试剂盒(批号 ATYF16131)购自亚科因生物技术有限公司; 碘化丙啶(propidium iodide, PI, 批号 P4170)购自北京兰博利德公司; 脱脂奶粉(批号 L930BA0002)购自 BBI 生命科学有限公司; 聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜(批号 A30815633)购自美国 Amersham 公司; D-荧光素钾盐(批号 D1114050)购自翌圣生物科技有限公司; p27(批号 F253801)购自美国 Selleck 公司; 基质胶、p21、细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、β-tubulin、Beclin1、B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、Ki67 单抗(批号分别为 GX2502025、AC241108285、AC250324028、AC240901012、AC250207001、AC241210133、AC241108339、AC241212052)购自

武汉塞维尔生物科技有限公司; X 连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)单抗(批号 00070453)购自美国 Proteintech 公司; 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)、Caspase-9、Bcl-2、细胞色素 C(cytochrome C, Cyt-C)、自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, ATG5)、ATG7、p62、LC3-II、p38、p-p38、细胞外调节蛋白激酶 1/2 (mitogen-activated protein kinase 1/2, ERK1/2)、p-ERK1/2 单抗(批号 9542S、9662S、9502S、15071S、11940S、2630S、2631S、5114S、3868S、8690S、4511S、4695S、4370S)购自美国 CST 公司; HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗(批号 025-404-001)、HRP 标记的山羊抗鼠 IgG 二抗(批号 001-408-001)购自杭州华安生物技术有限公司。

1.3 仪器

CLM-170B-8-TC 型恒温 CO₂ 培养箱(太仓艺斯高公司); SW-CJ-1F 型超净台(苏净集团安泰公司); FACSCalibur 流式细胞仪(美国 Becton Dickinson 公司); Gen5 型多功能酶标仪(美国 Gene 公司); LightCycler240II 型实时荧光定量 PCR 仪(美国 Roche 公司); Mastercycler[®] nexus X2 型 PCR 仪(德国 Eppendorf 公司); IX71 型倒置显微镜(日本 Olympus 公司); FACSCanto 流式细胞仪(美国 Molecular Devic 公司); DYY-7C 型电泳系统、垂直转膜系统(美国伯乐公司); Tanon-5200 型化学发光成像仪(上海天能科技有限公司); IVIS Lumina S5 型小动物活体光学成像仪[瑞孚迪生物医学(上海)有限公司]; JX-24 型全自动样品快速研磨仪(上海净信科技发展有限公司)。

2 方法

2.1 细胞培养

Raji、CA46 细胞用含 10%胎牛血清的 IMDM 培养基, 在 37℃、5%CO₂ 的培养箱中培养, 1~2 d 换液, 3~4 d 进行传代, 所有实验均在细胞状态良好且处于对数生长期时进行。

2.2 CCK-8 法测定细胞增殖情况

将 Raji、CA46 细胞以 2×10⁴ 个/孔分别接种于 96 孔板, 100 μL/孔, 加入不同浓度的 P3C(终浓度分别为 0.5、1.0、2.0、4.0 μmol/L), 对照组加入不含药物的培养基, 另设置不接种细胞不含药物的空白孔。培养 24 h 后, 每孔加入 10 μL CCK-8 溶液孵

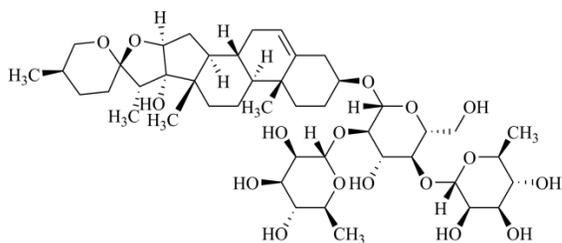


图 1 P3C 的化学结构式

Fig. 1 Chemical structural formula of P3C

育 1.5 h, 于 450 nm 波长处检测各孔的吸光度 (A) 值, 计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

取对数生长期的 Raji、CA46 细胞, 以 2×10^4 个/孔接种于 96 孔板中, 加入 P3C (0、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 $\mu\text{mol/L}$) 联合 VP-16 (1 $\mu\text{mol/L}$), 培养 24 h 后每孔加入 10 μL CCK-8 试剂, 避光孵育 1.5 h 后检测各孔的 A 值。使用 CompuSyn 软件计算协同指数 (collaboration index, CI), CI 值小于 1 表示协同作用, CI 值大于 1 表示拮抗作用。

2.3 Annexin V-APC/7-AAD 双染法流式细胞术检测细胞凋亡

将生长状态良好并且处于对数生长期的细胞, 以 5×10^5 个/孔接种于 12 孔板中, 加入 P3C (终浓度分别为 0、1、2 $\mu\text{mol/L}$)、VP-16 (1 $\mu\text{mol/L}$)、P3C (1 $\mu\text{mol/L}$) 联合 VP-16 (1 $\mu\text{mol/L}$), 孵育 24 h 后, 收集细胞沉淀于流式管中, PBS 溶液洗涤细胞, 每管加入 200 μL $1 \times$ Binding Buffer 重悬, 每管分别加入 Annexin V-APC/7-AAD 染料各 5 μL , 重悬后避光孵育 30 min, 用流式细胞仪进行检测。

2.4 PI 单染法检测细胞周期

将对数生长期的细胞以 1×10^6 个/孔接种于 12 孔板中, 加入 P3C (终浓度分别为 0、0.5、1.0 $\mu\text{mol/L}$), 孵育 24 h 后, 收集细胞沉淀于离心管中, PBS 溶液洗涤 1 次, 弃去上清, 每管加入 1 mL 预冷的 80% 无水乙醇, -20°C 固定 4 h 以上, 以 1000 r/min 离心 5 min 收集沉淀, 用 PBS 溶液洗涤 2 次, 加入 250 μL PBS 溶液重悬, 各组加入 5 mg/mL PI 染色液 2 μL , 避光孵育 20 min 后用流式细胞仪进行检测。

2.5 qRT-PCR 检测自噬相关基因的表达

将对数生长期的细胞以 2×10^6 个/孔接种于 6 孔板中, 加入 P3C (终浓度分别为 0、1、2 $\mu\text{mol/L}$), 孵育 24 h 后, 收集细胞沉淀于无核酶离心管中, 预冷的 PBS 溶液洗涤 2 次, 按照试剂盒说明书提取细胞中总 RNA 并合成 cDNA, 进行 qRT-PCR 分析。引物序列见表 1。以 β -actin 作为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因相对表达量。

2.6 Western blotting 检测细胞周期、凋亡、自噬及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路相关蛋白表达

将对数生长期的细胞以 1×10^6 个/孔接种于 6 孔板中, 加入 P3C (终浓度分别为 0、1、2 $\mu\text{mol/L}$)、VP-16 (1 $\mu\text{mol/L}$)、P3C (1 $\mu\text{mol/L}$) 联合 VP-16 (1

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	引物序列 (5'-3')
β -actin	F: AGCATCCCCAAAGTTCACAA R: TGGGGTGGCTTTTAGGATGG
ATG5	F: TGTGCTTCGAGATGTGTGGTT R: GTCAAATAGCTGACTCTTGGCAA
ATG7	F: CTGGAAAATCCCACGAGCAC R: CTGTTCTTACCAGCCTCACTGT
Beclin1	F: CCATGCAGGTGAGCTTCGT R: GAATCTGCGAGAGACACCATC
LC3-II	F: CCCAAACCGCACACAT R: ATCCCACCAGCCACAC
p62	F: AGCGTCAGGAAGGTGCCATT R: TTCTCAAGCCCCATGTTGCAC

$\mu\text{mol/L}$), 孵育 24 h 后, 收集细胞沉淀, 加入适量裂解液提取细胞总蛋白, 用 BCA 法测定蛋白浓度。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 加入脱脂牛奶于室温封闭 1 h, PBST 洗涤后加入一抗 (1 : 1000), 4°C 孵育过夜; PBST 洗涤后, 孵育二抗 1 h (1 : 3000~5000), 避光显影, 采用 Image J 软件分析条带灰度值。

2.7 免疫缺陷鼠移植瘤模型观察 P3C 对肿瘤生长的影响

以免疫缺陷鼠移植瘤模型为研究对象, 观察 P3C 对体内肿瘤生长的影响。免疫缺陷小鼠适应性饲养 3 d 后, 皮下接种 Raji-GFP-luciferase 细胞 (2×10^6 个/只), 5 d 后使用活体成像仪进行拍照, 在接种部位出现椭圆形荧光表明移植瘤模型建立成功。随机分为模型组及 P3C (10 mg/kg) [12] 组, 每组 3 只。每 4 天 ip P3C (10 mg/kg) 1 次, 共给药 5 次。每 2 天测量肿瘤长径和短径, 并称定小鼠体质量。实验结束后再次使用活体成像仪拍照, 分离小鼠肿瘤组织, 记录数据后将肿瘤组织保存在 -80°C 。

2.8 Western blotting 检测肿瘤组织中 Ki67、凋亡蛋白 Caspase-3、PARP 表达

取各组小鼠肿瘤组织, 使用冷冻研磨仪研磨 3 次, 收集组织匀浆, 加入裂解液于冰上裂解, 用 BCA 法测定蛋白浓度。按“2.6”项下方法检测肿瘤组织中 Ki67、Caspase-3、PARP 蛋白表达。

2.9 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8.0.2 软件对数据进行统计分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 Student's t 检验, 多个样本均数间的两两比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA)。

3 结果

3.1 P3C 抑制伯基特淋巴瘤细胞增殖

为了确定 P3C 对细胞活性和增殖的影响, 药物处理 24 h 后, 采用 CCK-8 法检测细胞活力。如图 2 所示, 与对照组比较, P3C 组 Raji 和 CA46 细胞存活率显著降低 ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), 且呈剂量相关性; P3C 对 Raji 和 CA46 细胞的半数抑制浓度 (half inhibitory concentration, IC_{50}) 值分别为 1.12、0.97 $\mu\text{mol/L}$, 表明 P3C 能够抑制 Raji 和 CA46 细胞的增殖。

3.2 P3C 阻滞伯基特淋巴瘤细胞周期 G_0/G_1 期进程

P3C 处理 24 h 后, 使用流式细胞仪检测细胞周期的分布情况。如图 3-A、B 所示, 与对照组比较, 给予 P3C 干预后 G_0/G_1 期细胞比例升高, 且呈剂量相关性, 其中 1 $\mu\text{mol/L}$ P3C 可显著提高 Raji 和 CA46 细胞 G_0/G_1 期细胞比例 ($P < 0.01, 0.001$)。表明 P3C 诱导伯基特淋巴瘤细胞周期阻滞在 G_0/G_1 期。

采用 Western blotting 检测 P3C 对细胞周期蛋白表达的影响, 结果如图 3-C、D 所示, 与对照组

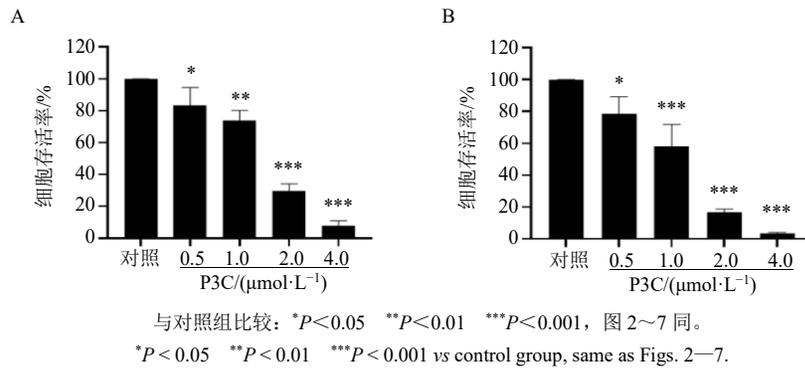
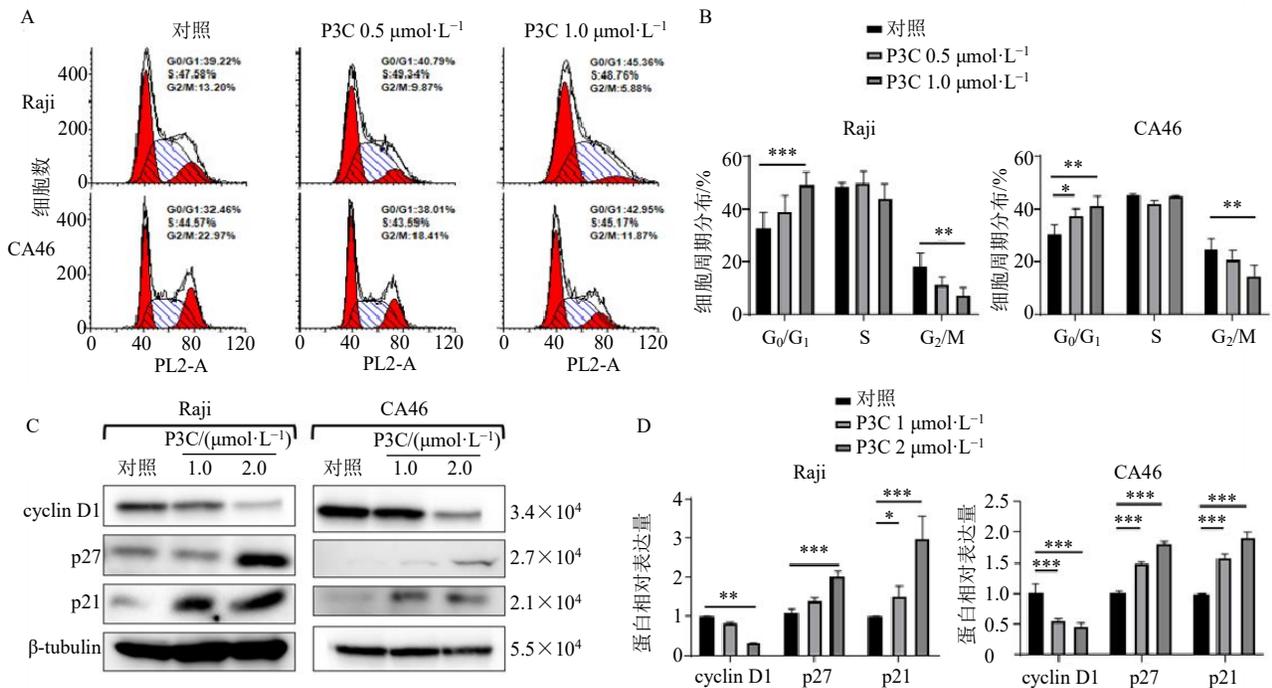


图 2 P3C 抑制 Raji (A) 和 CA46 (B) 细胞增殖 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 2 P3C inhibits proliferation of Raji (A) and CA46 (B) cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)



A、B-流式细胞术检测 P3C 对 Raji 和 CA46 细胞周期的影响; C、D-Western blotting 检测 P3C 对 Raji 和 CA46 细胞周期相关蛋白表达的影响。
A, B-effect of P3C on cell cycle of Raji and CA46 cells detected by flow cytometry; C, D-effect of P3C on expressions of cell cycle related proteins in Raji and CA46 cells detected by Western blotting.

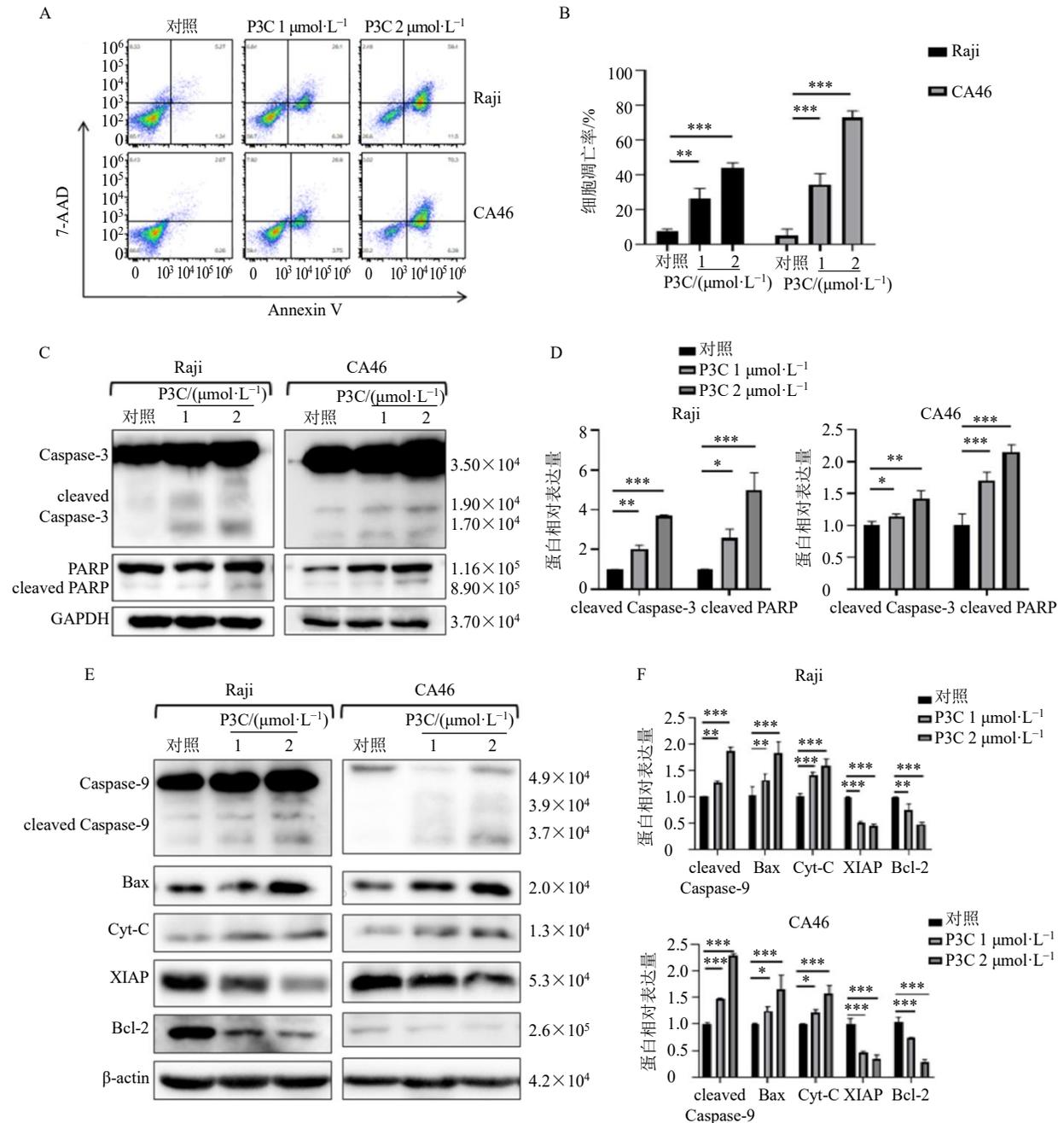
图 3 P3C 影响 Raji 和 CA46 细胞周期 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 3 P3C affects cell cycle of Raji and CA46 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

比较, 2 $\mu\text{mol/L}$ P3C 显著上调 Raji 和 CA46 细胞中 cyclin D1、p21 和 p27 的蛋白表达 ($P < 0.01$ 、 0.001), 1 $\mu\text{mol/L}$ P3C 显著上调 Raji 细胞中 p21 和 CA46 细胞中 cyclin D1、p21 和 p27 的蛋白表达 ($P < 0.05$ 、 0.001)。表明 P3C 可能通过影响 p21、p27 和 cyclin D1 表达进而调控伯基特淋巴瘤细胞周期。

3.3 P3C 通过线粒体途径诱导伯基特淋巴瘤细胞凋亡

采用流式细胞术检测 P3C 对细胞凋亡的影响, 结果如图 4-A、B 所示, 与对照组比较, 1、2 $\mu\text{mol/L}$ P3C 组 Raji 和 CA46 细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.01$ 、 0.001)。Western blotting 结果 (图 4-C~F) 显示,



A、B-流式细胞术检测 P3C 对 Raji 和 CA46 细胞凋亡的影响; C~F-Western blotting 检测 P3C 对 Raji 和 CA46 细胞 Caspase-3、PARP、Caspase-9、Bax、Cyt-C、XIAP 和 Bcl-2 蛋白表达的影响。

A, B-effect of P3C on apoptosis of Raji and CA46 cells detected by flow cytometry; C—F-effect of P3C on protein expressions of Caspase-3, PARP, Caspase-9, Bax, Cyt-C, XIAP and Bcl-2 in Raji and CA46 cells detected by Western blotting.

图 4 P3C 通过线粒体途径诱导 Raji 和 CA46 细胞凋亡 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 P3C induces apoptosis in Raji and CA46 cells via mitochondrial pathway ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

与对照组比较, 1、2 $\mu\text{mol/L}$ P3C 组 Raji 和 CA46 细胞中 cleaved Caspase-3 和 cleaved PARP 蛋白表达显著上调 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 促凋亡蛋白 Bax、Cyt-C、cleaved Caspase-9 表达上调 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 抗凋亡蛋白 Bcl-2、XIAP 表达下调 ($P < 0.01$ 、 0.001), 表明 P3C 可以通过线粒体途径来促进伯基特淋巴瘤细胞的凋亡。

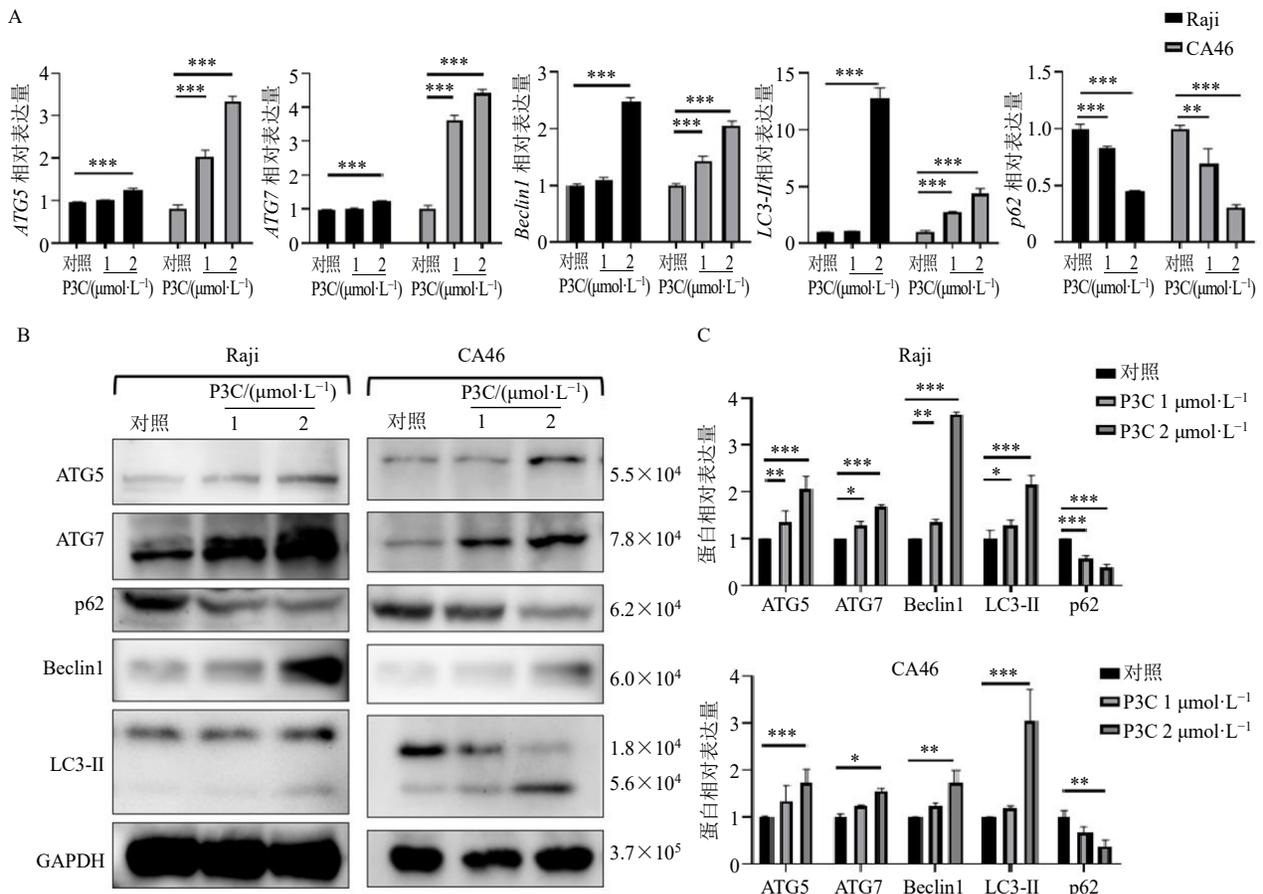
3.4 P3C 诱导伯基特淋巴瘤细胞自噬

为了研究 P3C 对伯基特淋巴瘤细胞自噬的影响, 通过 qRT-PCR 和 Western blotting 检测自噬相关基因及蛋白表达的变化。如图 5-A 所示, 在 Raji 细胞中, 与对照组比较, 2 $\mu\text{mol/L}$ P3C 组 *ATG5*、*ATG7*、*Beclin1*、*LC3-II* 基因表达水平显著升高 ($P < 0.001$), 1、2 $\mu\text{mol/L}$ P3C 组 *p62* 基因表达水平显著降低 ($P < 0.001$); 在 CA46 细胞中, 1、2 $\mu\text{mol/L}$ P3C 组 *ATG5*、*ATG7*、*Beclin1*、*LC3-II* 基因表达水

平显著升高 ($P < 0.001$), *p62* 基因表达水平显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001)。Western blotting 结果如图 5-B、C 所示, 在 Raji 细胞中, 与对照组比较, 1、2 $\mu\text{mol/L}$ P3C 组 *ATG5*、*ATG7*、*Beclin1*、*LC3-II* 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), *p62* 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.001$); 在 CA46 细胞中, 2 $\mu\text{mol/L}$ P3C 组 *ATG5*、*ATG7*、*Beclin1*、*LC3-II* 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), *p62* 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$), 与 qRT-PCR 结果一致, 表明 P3C 能够诱导伯基特淋巴瘤细胞自噬发生。

3.5 P3C 对伯基特淋巴瘤细胞中 MAPK 信号通路中相关蛋白表达的调控作用

采用 Western blotting 探究 P3C 对 Raji 和 CA46 细胞中 MAPK 信号通路中相关蛋白表达的影响, 结果如图 6 所示, 与对照组比较, 1、2 $\mu\text{mol/L}$ P3C 显著上调 Raji 和 CA46 细胞中 p38 的磷酸化水平 ($P <$



A-qRT-PCR 检测 P3C 对 Raji 和 CA46 细胞自噬相关基因表达的影响; B、C-Western blotting 检测 P3C 对 Raji 和 CA46 细胞自噬相关蛋白表达的影响。

A-effect of P3C on autophagy-related gene expressions in Raji and CA46 cells detected by qRT-PCR; B, C-effect of P3C on autophagy-related protein expressions in Raji and CA46 cells detected by Western blotting.

图 5 P3C 诱导 Raji 和 CA46 细胞自噬 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Fig. 5 P3C induces autophagy in Raji and CA46 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

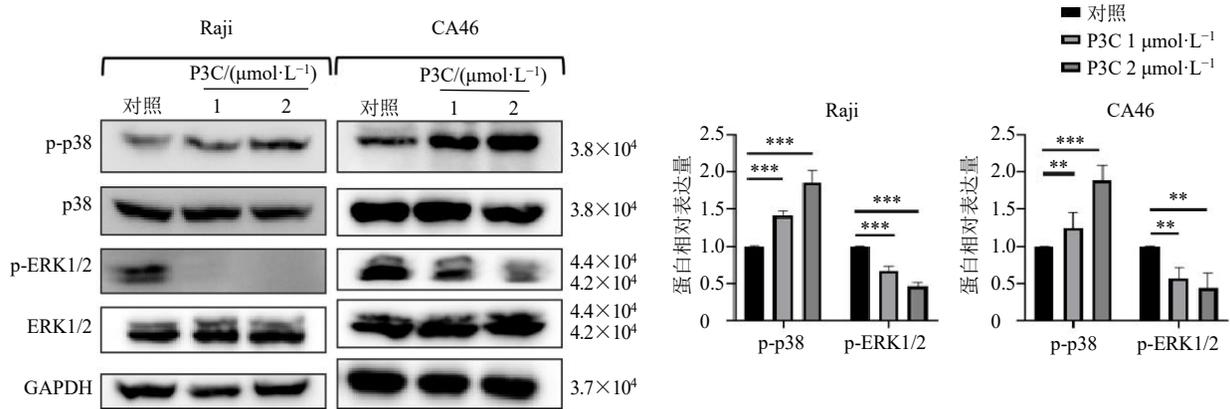


图 6 P3C 调控 Raji 和 CA46 细胞 MAPK 信号通路中相关蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

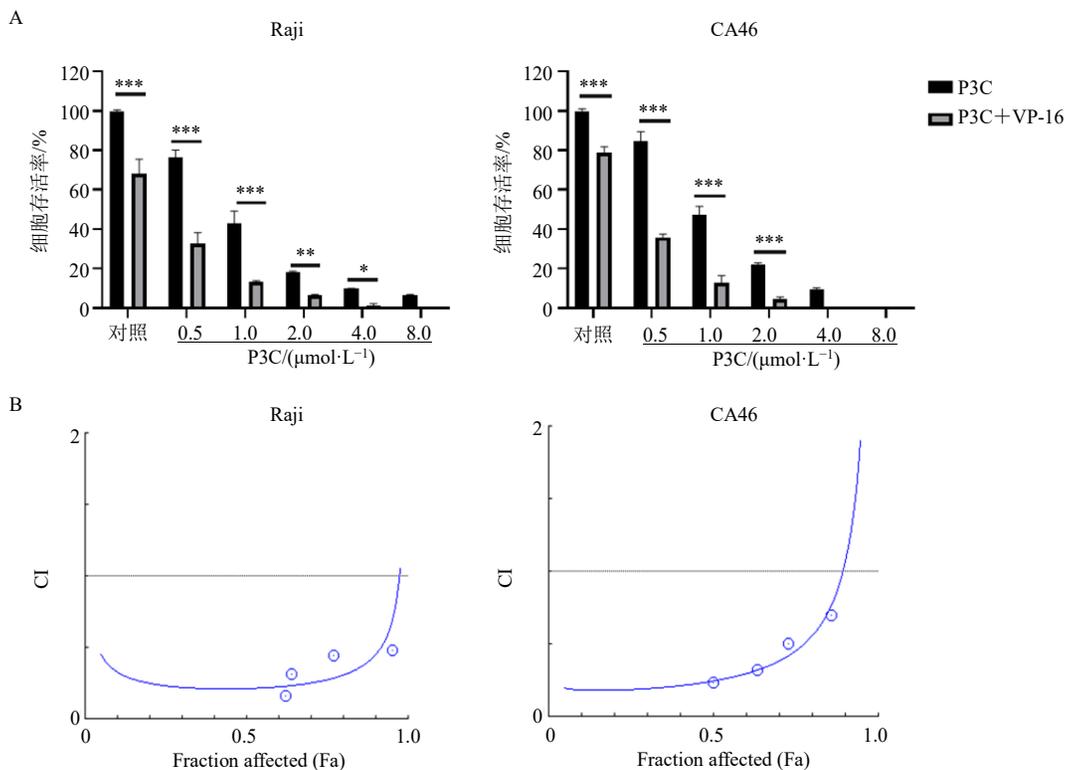
Fig. 6 P3C regulates expressions of MAPK signaling pathway related proteins in Raji and CA46 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

0.01、0.001), 显著下调 Raji 和 CA46 细胞中 ERK1/2 的磷酸化水平 ($P < 0.01$ 、0.001), 表明 P3C 可能通过促进 p38 和抑制 ERK1/2 蛋白的磷酸化调控 MAPK 信号通路。

3.6 P3C 与依托泊苷联用具有协同作用

为探讨 P3C 联合化疗药物依托泊苷治疗是否具有协同作用, 采用 CCK-8 法考察了 P3C 联合依

托泊苷对伯基特淋巴瘤细胞增殖的影响。如图 7-A 所示, 加入依托泊苷后, P3C 进一步抑制了 Raji 和 CA64 细胞活力 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。利用 CompuSyn 软件计算 P3C 联合依托泊苷的 CI 值, 发现在一定浓度范围内, Raji 和 CA64 细胞 CI 值 < 1 (图 7-B), 表明 P3C 与依托泊苷联合具有较好的协同作用。



A-P3C 联合依托泊苷对 Raji 和 CA46 细胞活力的影响; B-P3C 联合依托泊苷的 CI 分析。

A-effect of P3C combined with etoposide on viability of Raji and CA46 cells; B-CI analysis of P3C combined with etoposide.

图 7 P3C 与依托泊苷具有协同作用 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 7 P3C exhibits a synergistic effect with etoposide ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

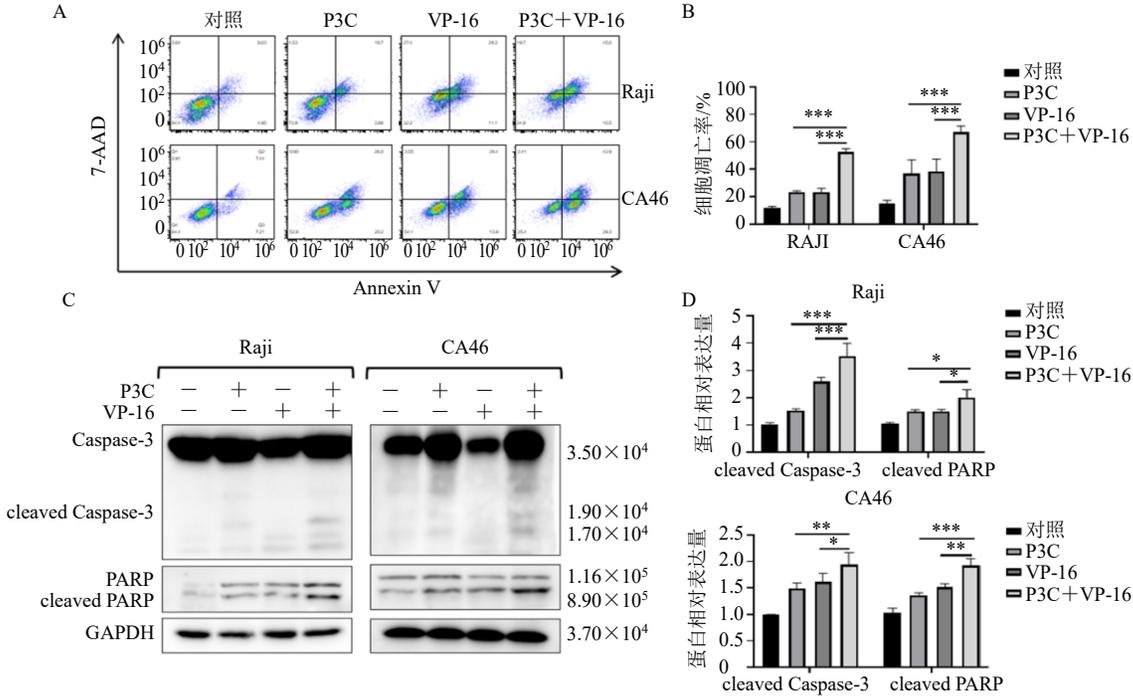
3.7 P3C 与依托泊苷联合进一步诱导伯基特淋巴瘤细胞凋亡

如图 8-A、B 所示, P3C 与依托泊苷联合组 Raji 和 CA46 细胞凋亡率显著高于单药组 ($P < 0.05$ 、 0.001)。为进一步验证两药联合对伯基特淋巴瘤细胞凋亡的影响, 通过 Western blotting 检测凋亡相关蛋白的表达。结果如图 8-C、D 所示, P3C 与依托

泊苷联合组 Raji 和 CA46 细胞凋亡蛋白 Caspase-3 和 PARP 表达显著高于单药组 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。表明 P3C 与依托泊苷联合能够进一步诱导伯基特淋巴瘤细胞凋亡。

3.8 P3C 联合依托泊苷对伯基特淋巴瘤细胞中 MAPK 信号通路中相关蛋白表达的调控

如图 9 所示, P3C 与依托泊苷联合组 Raji 和



A、B-P3C 联合依托泊苷对 Raji 和 CA46 细胞凋亡的影响; C、D-P3C 联合依托泊苷对 Raji 和 CA46 细胞 Caspase-3 和 PARP 蛋白表达的影响; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 图 9 同。

A-effect of P3C combined with etoposide on apoptosis of Raji and CA46 cells; C, D-effect of P3C combined with etoposide on Caspase-3 and PARP protein expressions in Raji and CA46 cells; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, same as Fig. 9.

图 8 P3C 与依托泊苷联合诱导 Raji 和 CA46 细胞凋亡 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 8 Combination of P3C and etoposide further induces apoptosis in Raji and CA46 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

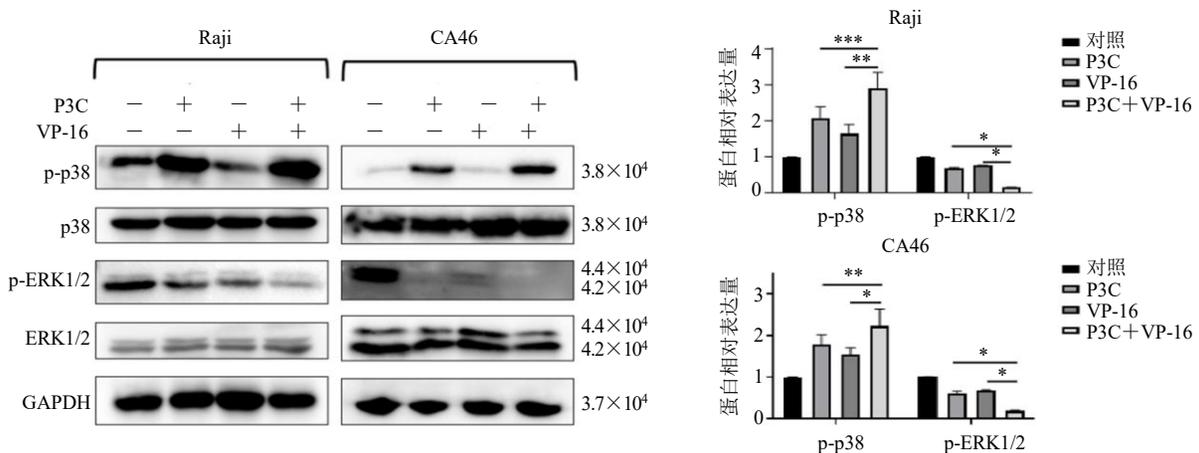


图 9 P3C 联合依托泊苷调控 Raji 和 CA46 细胞中 MAPK 信号通路相关蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 9 P3C combined with etoposide regulates MAPK signaling pathway related protein expressions in Raji and CA46 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

CA46 细胞 p38 的磷酸化水平显著高于单药组 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), ERK1/2 的磷酸化水平显著低于单药组 ($P < 0.05$)。表明 P3C 联合依托泊苷可能通过进一步促进 p38 和抑制 ERK1/2 蛋白的磷酸化进而调控细胞增殖。

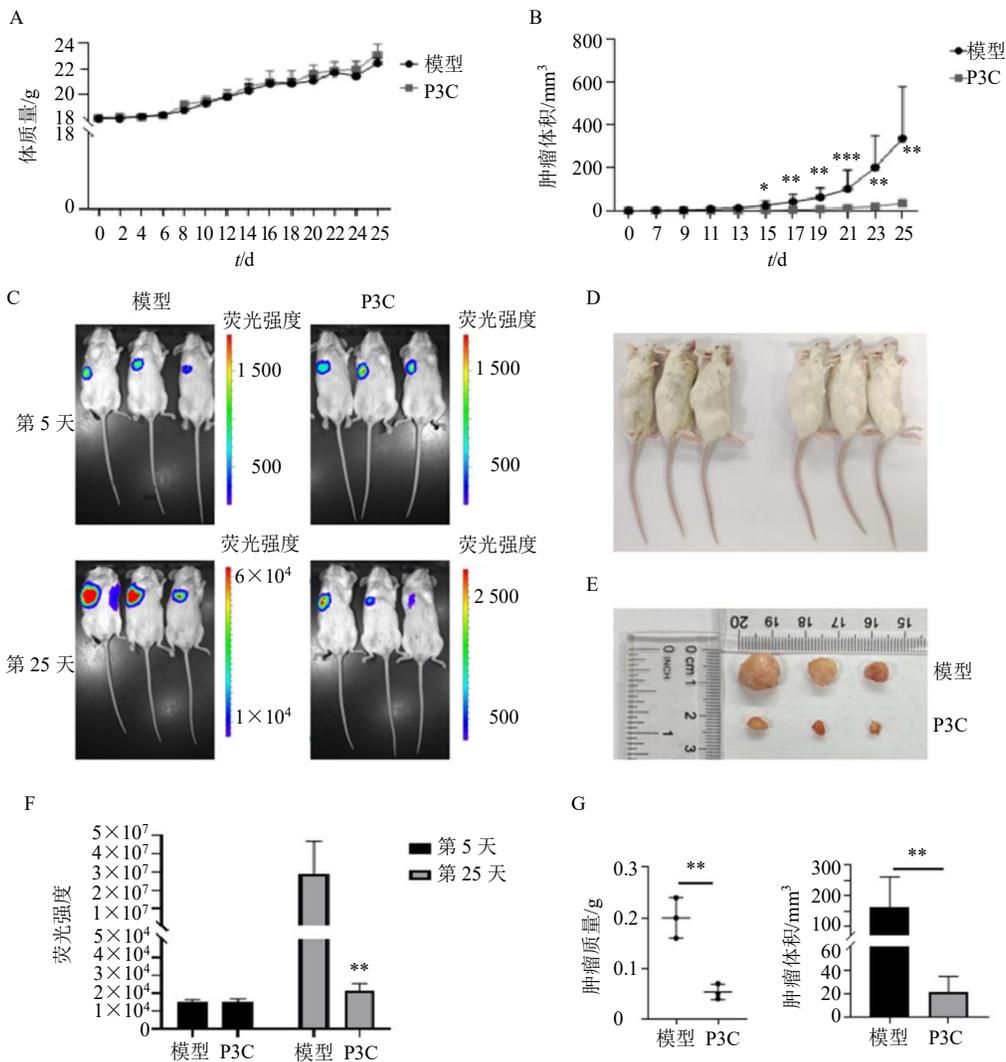
3.9 P3C 抑制免疫缺陷鼠体内移植瘤的生长

为进一步研究 P3C 的体内抗肿瘤效果,利用免疫缺陷鼠建立伯基特淋巴瘤 Raji 细胞皮下荷瘤模型,给予 P3C 进行干预,结果发现,实验期间各组小鼠体质量均缓慢增加(图 10-A),组间无显著性差异。采用活体成像技术对各组肿瘤细胞荧光数值

进行比较分析,发现 P3C 组皮下移植瘤的荧光强度、肿瘤质量、体积及生长速度显著低于模型组 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001 , 图 10-B~G),表明 P3C 能显著抑制裸鼠皮下移植瘤的生长。

3.10 P3C 对免疫缺陷鼠皮下移植瘤中 Ki67、Caspase-3 和 PARP 蛋白表达的影响

Ki67 是一种与细胞增殖相关的核蛋白,其表达情况可以反映细胞的增殖速度,Ki67 表达减少表明肿瘤细胞增殖速率减慢,肿瘤生长减慢。如图 11 所示,与模型组比较,P3C 组皮下移植瘤中 Ki67 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.001$),cleaved Caspase-3



A-实验期间小鼠体质量变化; B-实验期间小鼠肿瘤体积变化; C~G-实验终点, 各组小鼠皮下移植瘤荧光强度、肿瘤质量和肿瘤体积; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 图 11 同。

A-changes in body weight of mice during experimental period; B-changes in tumor volume of mice during experimental period; C—G-fluorescence intensity, tumor weight and tumor volume of subcutaneous transplanted tumors of mice in each group at experiment endpoint; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group, same as Fig. 11.

图 10 P3C 抑制免疫缺陷鼠体内移植瘤生长 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 10 P3C inhibits growth of transplanted tumors in immunodeficient mice ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

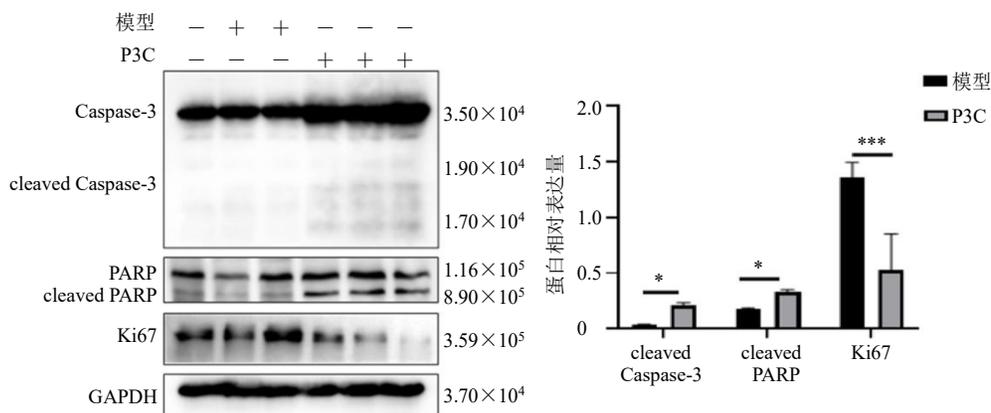


图 11 P3C 对免疫缺陷鼠皮下移植瘤中 Ki67、Caspase-3 和 PARP 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 11 Effect of P3C on expressions of Ki67, Caspase-3 and PARP protein in subcutaneous transplanted tumors of immunodeficient mice ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

和 cleaved PARP 蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$), 与细胞实验结果一致, 表明 P3C 能够抑制伯基特淋巴瘤细胞在体内的增殖并诱导其凋亡。

4 讨论

伯基特淋巴瘤是一种高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤, 尽管高剂量化疗方案改善了预后, 但难治性或复发性伯基特淋巴瘤的生存机会较差, 长期生存率仅为 10%~20%, 仍然迫切需要新的治疗策略。七叶一枝花作为传统中药, 其活性成分在肿瘤综合治疗中发挥着重要的作用。P3C 是从七叶一枝花中分离出的高效活性成分, 在直肠癌、胰腺癌治疗中的作用已有研究报道^[5,13]。本研究发现, P3C 能够引起伯基特淋巴瘤细胞周期阻滞, 诱导细胞凋亡和自噬, 并通过调控 MAPK 信号通路协同依托泊苷抑制伯基特淋巴瘤细胞增殖。

肿瘤的发生与肿瘤细胞的不断增殖相关, 细胞分裂受到多种进化保守的细胞周期控制机制严格调控, 细胞周期发生阻滞可以影响肿瘤细胞的分裂, 诱导其凋亡^[14]。细胞周期阻滞是一个相对敏感的过程, 与对照组比较, G_0/G_1 期细胞比例随着药物浓度的增加而升高; 并且相对于诱导 Caspase-3 切割、PARP 切割以及显著的自噬效应, G_0/G_1 期细胞阻滞进程对药物反应更加敏感, 在较低的浓度下就呈现出明显的阻滞趋势, 提示伯基特淋巴瘤细胞中周期阻滞进程对药物反应更为敏感, 可能通过阻滞细胞周期进程诱导细胞凋亡和自噬的发生。与对照组比较, P3C 组 Caspase-3 和 PARP 切割活化增强, 促凋亡蛋白 Bax、Cyt-C、Caspase-9 表达上调, 抗凋亡蛋白 Bcl-2、XIAP 表达下调, 表明 P3C 诱导了

伯基特淋巴瘤细胞凋亡。另一方面, 促自噬蛋白 ATG5、ATG7、Beclin1、LC3-II 表达上调, 抗自噬蛋白 p62 表达下调, 表明 P3C 同时促进伯基特淋巴瘤细胞自噬。

自噬和凋亡作为细胞存活的核心调控机制, 二者联系紧密, 共同参与和调控细胞生命的动态平衡。在应激情况下, 自噬通过清除受损线粒体、错误折叠的蛋白质聚集体, 降解自身成分为细胞提供能量和营养物质, 降解促凋亡蛋白等来抑制细胞凋亡。但应激严重且损伤无法修复时, 自噬也可以降解抗凋亡蛋白而促进凋亡发生; 而且一些自噬蛋白被 Caspase 切割后产生的蛋白片段也具有促凋亡作用。因此, 自噬作为细胞存活途径可抑制凋亡; 而在其他情况下, 自噬本身亦可诱导细胞死亡, 并与凋亡协同作用。p53、Bcl-2、死亡相关蛋白激酶 (death-associated protein kinase, DAPK)、Janus 激酶 (Janus kinase, JNK) 等多种分子参与两者交互作用。比如 Bcl-2 不仅能抑制凋亡, 还能通过结合自噬蛋白 Beclin1 来抑制自噬, 但当细胞接收到应激信号时, Bcl-2 从 Beclin1 上解离, 从而同时解除对凋亡的抑制和激活自噬; JNK 通过磷酸化 Bcl-2 和 BIM, 破坏 Beclin1/Bcl-2 复合体和 Beclin1/BIM 复合体而同时促进自噬和凋亡^[15-16]。本研究发现 P3C 既能促进伯基特淋巴瘤细胞发生凋亡又能激活自噬, 但自噬和凋亡发生的时间顺序、功能相关性、调控机制等目前还未明确, 需进一步实验探讨。

MAPK 信号通路作为细胞内信号调控的关键中枢之一, 参与细胞增殖分化、凋亡、自噬、侵袭和应激反应等诸多病理生理活动的调控, 其调控机

制非常复杂^[17]。MAPK 根据序列相似性和激活它们的特定信号分为 ERK、JNK 和 p38 3 个主要亚家族^[18]。ERK 信号通路的持续激活可以促进正常细胞向肿瘤细胞的转化，而抑制 ERK 信号通路可以在体外使肿瘤细胞恢复到非转化状态，并可以在体内抑制肿瘤生长。Huang 等^[19]发现阻断 ERK MAPK 信号通路可抑制弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞系的增殖并促进细胞凋亡。Sebolt-Leopold 等^[20]研究表明，使用丝裂原活化的蛋白激酶激酶 1/2 (mitogen-activated protein kinase kinase 1/2, MEK1/2) 抑制剂抑制结肠癌细胞中的 ERK1/2 活性可以阻止细胞从 G₁ 期进入 S 期，并抑制贴壁细胞的生长。p38 介导多种细胞过程，包括炎症反应、DNA 修复、细胞周期调控、细胞凋亡、分化和衰老等。Min 等^[21]发现 p38 通路可以调节促凋亡蛋白 Bcl-2 表达，p38 磷酸化效应子 Bax 后，阻止其与 Bcl-2 的结合而促进细胞凋亡。本研究观察到 P3C 处理后，伯基特淋巴瘤细胞株 p-p38 表达水平升高，p-ERK 表达水平下降，提示 P3C 调控 ERK 和 p38 通路；但仍需进一步验证 ERK 和 p38 在 P3C 诱导的伯基特淋巴瘤细胞凋亡和自噬中的作用。同时由于 ERK/p38 信号通路在伯基特淋巴瘤中的确切作用机制目前仍然是一个存有争议尚未完全阐明的问题，本研究的机制探讨主要基于伯基特淋巴瘤细胞系，还存在一定局限性，未来还需利用体内实验进一步深入、全面地探究其具体分子机制。另外关于 JNK 通路在 P3C 诱导的凋亡中的作用，还需进一步深入研究。

现有研究发现 P3C 类似物与常规化疗药物联用具有协同作用。纪藕霄等^[8]发现硼替佐米联合重楼皂苷 VII 处理下，骨髓瘤细胞系 ARH-77 细胞凋亡率明显升高，促凋亡蛋白 Bax、Smac、p53 表达均明显上调，抑凋亡蛋白 Bcl-2 表达明显下调。Lin 等^[5]发现 EEPP 与多柔比星联合使用可增强直肠癌肿瘤细胞的细胞毒性。依托泊苷是治疗多种血液系统癌症的基石药物，同样也是伯基特淋巴瘤主要化疗方案 R-EPOCH 方案（利妥昔单抗、依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺和多柔比星）的化疗药物之一，但其长期应用常受限于剂量相关性不良反应及潜在耐药性的发生^[22-26]。因此，寻找能够增强其疗效、降低其用量的联合用药策略，具有重要临床意义。将 P3C 与依托泊苷联用，观察到 P3C 与依托泊苷对抑制伯基特淋巴瘤细胞增殖具有协同作用，在一定浓度范围内，两药联用可以增强化疗

药物依托泊苷对 Raji 和 CA46 细胞的杀伤作用；同时两药联用也会进一步加强对 p38/ERK 信号通路的调控作用，验证了二者联用可能是通过协同调控 MAPK 通路诱导凋亡的分子机制。这种协同作用有望降低化疗药物的临床使用剂量，从而减轻化疗相关的不良反应，提高患者耐受性，为本研究的临床转化前景提供了支持。

为探究 P3C 对体内伯基特淋巴瘤生长的影响，采用免疫缺陷鼠移植瘤模型考察 P3C 的抗肿瘤作用。现有文献未有使用 P3C 进行体内实验，故其体内实验剂量设置参照其类似物^[12]在免疫缺陷鼠移植瘤模型中的剂量以及体外实验的药物浓度。与模型组比较，P3C 能够明显抑制免疫缺陷鼠体内肿瘤的生长。在体外实验中，P3C 可以抑制伯基特淋巴瘤细胞增殖并诱导其凋亡，因此，对免疫缺陷鼠伯基特淋巴瘤移植瘤组织中肿瘤增殖相关蛋白 Ki67 及凋亡蛋白 Caspase-3、PARP 的表达进行了检测，发现经过 P3C 干预后的肿瘤组织中，Caspase-3、PARP 切割活化增强，验证了体外实验中的结论。

综上，七叶一枝花活性成分 P3C 可以有效抑制伯基特淋巴瘤细胞的增殖，诱导其发生凋亡、自噬和细胞周期 G₀/G₁ 期停滞，以及其在体内的生长和增殖。同时能够加强化疗药物依托泊苷对于伯基特淋巴瘤细胞的杀伤作用，并且可能通过调控 p38/ERK 信号通路实现抗肿瘤作用。本研究为 P3C 抗癌作用丰富了理论依据和作用机制，并为其临床应用提供了科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Roschewski M, Staudt L M, Wilson W H. Burkitt's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12): 1111-1122.
- [2] Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults [J]. *Blood*, 2021, 137(6): 743-750.
- [3] Ribrag V, Bron D, Rymkiewicz G, et al. Diagnosis and treatment of Burkitt lymphoma in adults: Clinical practice guidelines from ERN-EuroBloodNet [J]. *Lancet Haematol*, 2025, 12(2): e138-e150.
- [4] 蓝天, 陆云燕, 郭秋生. 重楼皂苷 I 抗肿瘤作用研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(4): 238-242.
- [5] Lin L T, Uen W C, Choong C Y, et al. Paris polyphylla inhibits colorectal cancer cells via inducing autophagy and enhancing the efficacy of chemotherapeutic drug doxorubicin [J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2102.
- [6] 罗燕, 蒋益兰, 曾千, 等. 重楼皂苷 III 对结肠癌细胞

- HCT116 增殖、周期、凋亡的影响及其作用机制 [J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(6): 80-85.
- [7] 王芳, 陆云阳, 李韦韦, 等. 重楼皂苷VI对脑胶质瘤细胞增殖和凋亡的影响及潜在机制 [J]. 中国药房, 2023, 34(14): 1686-1690.
- [8] 纪藕霄, 伏瑶, 孙雨晴, 等. 硼替佐米联合重楼皂苷VII对骨髓瘤细胞增殖、凋亡和氧化应激的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2025, 33(3): 802-809.
- [9] 王文娟, 雒向宁, 李凯. 重楼皂苷I通过调控Notch信号通路对前列腺癌PC-3细胞迁移侵袭力的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(9): 1109-1113.
- [10] 刘玉莲, 彭纪铭, 王志强, 等. 重楼皂苷II促进弥漫大B淋巴瘤细胞凋亡的作用及机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(6): 843-851.
- [11] 朱大诚, 魏佳旭, 徐笑明, 等. 重楼对白血病CEM/VCR细胞多药耐药的逆转作用及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(11): 1-7.
- [12] Huang Q, Li J, Ma M, *et al.* High-throughput screening identification of a small-molecule compound that induces ferroptosis and attenuates the invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells by targeting the STAT3/GPX4 axis [J]. *Int J Oncol*, 2023, 62(3): 42.
- [13] Bian Y C, Zeng H, Tao H, *et al.* A pectin-like polysaccharide from *Polygala tenuifolia* inhibits pancreatic cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* by inducing apoptosis and suppressing autophagy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 162: 107-115.
- [14] Martínez-Alonso D, Malumbres M. Mammalian cell cycle cyclins [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 107: 28-35.
- [15] Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke E H, *et al.* Self-consumption: The interplay of autophagy and apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 81-94.
- [16] Gordy C, He Y W. The crosstalk between autophagy and apoptosis: Where does this lead? [J]. *Protein Cell*, 2012, 3(1): 17-27.
- [17] Dent P, Yacoub A, Fisher P B, *et al.* MAPK pathways in radiation responses [J]. *Oncogene*, 2003, 22(37): 5885-5896.
- [18] Guo Y J, Pan W W, Liu S B, *et al.* ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [19] Huang Y Q, Zou Y, Lin L H, *et al.* miR-101 regulates the cell proliferation and apoptosis in diffuse large B-cell lymphoma by targeting MEK1 via regulation of the ERK/MAPK signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 377-386.
- [20] Sebolt-Leopold J S, Dudley D T, Herrera R, *et al.* Blockade of the MAP kinase pathway suppresses growth of colon tumors *in vivo* [J]. *Nat Med*, 1999, 5(7): 810-816.
- [21] Min H B, Ghatnekar G S, Ghatnekar A V, *et al.* 2-Methoxyestradiol induced Bax phosphorylation and apoptosis in human retinoblastoma cells via p38 MAPK activation [J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(7): 576-585.
- [22] Amagai R, Kambayashi Y, Ohuchi K, *et al.* Cutaneous T cell lymphoma treated with mogamulizumab monotherapy and mogamulizumab plus etoposide combined therapy: A real-world case series [J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(11): e15858.
- [23] Fu R Y, Liang Y Z, Wei L Q, *et al.* Combination of gemcitabine, pegaspargase, etoposide, and dexamethasone (GPED) in treatment of advanced extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. *Chin Med J*, 2023, 136(6): 732-734.
- [24] Sang W, Tu D Y, Zhang M, *et al.* L-Asparaginase synergizes with etoposide via the PI3K/Akt/mTOR pathway in Epstein-Barr virus-positive Burkitt lymphoma [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(8): e23117.
- [25] Stadtmayer E A, Cassileth P A, Gale R P. Etoposide in leukemia, lymphoma and bone marrow transplantation [J]. *Leuk Res*, 1989, 13(8): 639-650.
- [26] Zhu Z J, Li X F, Yuan X H, *et al.* Efficacy and safety of stem cell mobilization with etoposide + cytarabine plus G-CSF in poor mobilizers with relapsed or refractory lymphoma [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1439253.

[责任编辑 李亚楠]