

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.17.009  
文章编号: 1005-8982 (2018) 17-0046-06

综述

## 骨髓微环境信号通路介导的白血病 耐药机制研究进展\*

张利萍, 刘文君

(西南医科大学附属医院 儿科, 四川 泸州 646000)

**摘要:** 白血病是造血组织异常增生的恶性肿瘤性疾病, 虽然对其发病机制的研究越来越深入, 但其耐药和复发仍是世界医学的难题。目前已知骨髓微环境对白血病耐药起着至关重要的作用。骨髓微环境可通过多条不同的信号通路, 促使白血病细胞存活、增殖及抗细胞凋亡等, 进而介导白血病的耐药性。

**关键词:** 骨髓微环境; 白血病; 耐药性; 信号通路

**中图分类号:** R733.7

**文献标识码:** A

## Research progress on mechanism of drug resistance in leukemia mediated by bone marrow microenvironment signaling pathway\*

Li-ping Zhang, Wen-jun Liu

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Southwest Medical University,  
Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract:** Leukemia is a malignant tumor of hematopoietic dysplasia, although the researches on its pathogenesis are getting deeper and deeper, the drug resistance and relapse are still difficult problems in the world of medicine. It is known that bone marrow microenvironment plays an important role in drug resistance of leukemia. Bone marrow microenvironment can promote the survival, proliferation and anti-apoptosis of leukemic cells through multiple signaling pathways, and mediate the drug resistance of leukemia. In this paper, we review the mechanism of drug resistance mediated by the major signaling pathways in the bone marrow microenvironment.

**Keywords:** bone marrow microenvironment; leukemia; drug resistance; signaling pathway

白血病是造血组织的恶性肿瘤性疾病, 虽然对其发病机制的研究越来越深入, 但其耐药性和复发的比例仍逐年上升。近年研究发现, 骨髓微环境 (bone marrow microenvironment, BMM) 为白血病干细胞 (leukemia stem cells, LSCs) 提供了一个避难所, 使 LSCs 逃避化疗药物的杀伤作用而获得耐药。研究显示, BMM 中许多信号通路参与了白血病细胞耐药

的产生, 如 CXCL12 / CXC 趋化因子受体 4 (CXC chemokine receptor 4, CXCR4)、Wnt/ $\beta$ -catenin、核转录因子  $\kappa$  B (nuclear transcription factor  $\kappa$  B, NF- $\kappa$  B)、磷脂酰肌醇-3 激酶 / 丝氨酸-苏氨酸激酶信号通路 (phosphatidylinositol 3-kinase / Serine-threonine kinase, PI3K/Akt)、Notch 及 Hh 等信号通路<sup>[1-6]</sup>。本文就 BMM 中主要信号通路介导的白血病细胞耐药性作

收稿日期: 2017-01-17

\* 基金项目: 四川省泸州市科技局重点项目 (No: 2017-S-67)

[通信作者] 刘文君, Email: lwjlyfy@qq.com

如下综述。

## 1 CXCL12 / CXCR4 信号通路介导的耐药

趋化因子 CXCL12 又被称为基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1), 属于趋化因子蛋白家族, 主要由骨髓基质细胞 (bone marrow stromal cells, BMSCs) 和内皮细胞产生, 通过与其特异性受体 CXCR4 相互作用, 产生一系列的病理生理改变。

CXCR4 存在于多种细胞中, 包括淋巴细胞、造血干细胞、内皮细胞、上皮细胞及癌细胞等<sup>[7]</sup>。研究显示, 其通过调节白血病细胞和骨髓间质细胞的相互作用, 从而保护白血病细胞免于自发和化疗所致的死亡<sup>[8]</sup>。其抑制剂 AMD 3100 可通过阻断白血病细胞对成骨细胞的黏附作用而逆转其多药耐药性<sup>[1]</sup>。因此, CXCR4 被认为可能是影响白血病生存和耐药白血病预后的一个关键因素。LIU 等<sup>[9]</sup>的研究结果表明, miR-146a 与 CXCR4 的表达呈负相关; 通过 miR-146a 抑制剂的诱导下调 CXCR4 的表达, 从而减弱 K562 细胞的耐药性, 这表明 CXCR4 是通过介导 miR-146a 下调而产生阿霉素 (Adriamycin, ADM) 耐药的关键因素。而且, 上调的 CXCR4 能促使慢性粒细胞白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 细胞迁移至 BMM, 导致 CML 细胞停滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 处于相对静止状态, 从而免于药物的杀伤<sup>[10]</sup>。同时, CXCL12 通过增加 CXCR4 的表达, 上调下游的 PI3K/Akt 和促进 NF- $\kappa$ B 二聚体易位到细胞核, 降低凋亡相关蛋白的表达, 最终提高 K562 细胞对 ADM 的耐药性<sup>[11]</sup>。文献还报道, CXCR4/SDF-1 信号通路也在套细胞淋巴瘤细胞自噬体的形成中起作用, 促进肿瘤细胞在 BMM 内的生存, 介导细胞耐药<sup>[12]</sup>。动物体内实验表明, CXCR4 拮抗剂可通过诱导急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 细胞和祖细胞动员进入血液循环, 或诱导白血病细胞凋亡, 而增强化疗药物的抗白血病作用<sup>[13]</sup>。有研究显示, 下调 miR-146a 和上调 CXCR4 可能与 K562/ADM 细胞的耐药性有关; 大黄素甲醚可以通过诱导 miR-146a 的表达抑制 CXCL12/CXCR4 信号通路从而逆转 K562/ADM 细胞对 ADM 的耐药性, 因此, 鉴于大黄素甲醚对正常细胞的毒性较低, 其可以被考虑作为一个治疗 CML 的潜在候选辅助剂<sup>[9]</sup>。

## 2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路介导的耐药

Wnt 信号通路是由蛋白相互作用形成的网络通

路, 分为经典 Wnt 信号途径 (Wnt/ $\beta$ -catenin) 和非经典 Wnt 信号途径 (Wnt/Ca<sup>2+</sup>/nuclear factor of activated T cells), 两者调控细胞的生长, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路起主要作用。

研究发现在血液系统恶性肿瘤的研究中, 如 CML、急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 及 AML, 均能检测到 Wnt 信号通路的活化。HU 等<sup>[14]</sup>研究发现, CML 的急变期, BCR-ABL 可通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 刺激  $\beta$ -catenin 的表达, 从而激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路; 当抑制 BCR-ABL、PI3K 或 AKT 的激酶活性时, 能够降低 K562 细胞和 CML 小鼠模型中  $\beta$ -catenin 的水平。在 ALL 复发患者中发现  $\beta$ -catenin 的活化增加, 用 Wnt 抑制剂 iCRT14 可诱导 Wnt 靶基因下降<sup>[15]</sup>。同样在 AML 细胞中,  $\beta$ -catenin 的异常表达和核异位参与维持 LSCs 的自我更新<sup>[16]</sup>。因此, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可能在白血病耐药方面起到了重要作用。其信号通路的活化可通过抑制糖原合成酶激酶-3 的活性, 使胞浆内  $\beta$ -catenin 的表达水平升高并发生核转移, 随后进入核内的  $\beta$ -catenin 与组织权重因子/白细胞移动增强因子复合物结合, 从而上调下游的促癌基因, 如原癌基因 c-myc、细胞周期蛋白 D1 及基质金属蛋白酶-7 的表达, 从而影响肿瘤的发生和耐药。研究显示, 骨髓微环境中充质干细胞 (mesenchyma stem cell, MSC) 可通过激活 Wnt /  $\beta$ -catenin 信号通路, 调节 Bcl-2、Bax、存活素、p53 和 c-myc 基因, 进而抑制凋亡信号通路, 保护 K562 细胞免于凋亡; 用 Wnt 抑制剂 DKK-1, 能够下调  $\beta$ -catenin 的表达, 促使 K562 细胞的凋亡增加<sup>[17]</sup>。FISKUS 等<sup>[18]</sup>研究显示, 将  $\beta$ -catenin 拮抗剂 BC2059 与帕比司他联合运用, 可诱导 AML 干/祖细胞的凋亡。所以, 探索 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对白血病耐药的影响机制, 对治疗的研究有着重要的临床意义。

## 3 NF- $\kappa$ B 信号通路介导的耐药

NF- $\kappa$ B 信号通路存在于多种白血病细胞中, 尤其是 LSCs 并出现持续性的活化, 参与了白血病的发生、发展及复发。冯金等<sup>[19]</sup>研究显示, 在人 CML 急变 K562 细胞、人急性单核白血病 THP-1 细胞和急性早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞中, NF- $\kappa$ B 的转录活性均较对照组升高; 另外, 其持续性激活可改变凋亡

相关蛋白 Bax、Bcl-2 的表达水平, 进而阻碍白血病细胞凋亡, 最终影响其生存。例如 NF- $\kappa$ B 信号通路可通过增强抗凋亡蛋白基因 Bcl-XL、Bcl-2 和 Bcl-X 的转录, 上调其表达, Bcl-XL 进而降低线粒体膜的通透性、抑制线粒体去极化及细胞色素 C 释放, 从而发挥其抗细胞凋亡作用<sup>[20]</sup>。此外, 还可以通过上调细胞凋亡抑制蛋白家族的表达(如存活素)以及下调促凋亡因子的表达, 抑制细胞凋亡从而参与细胞耐药<sup>[21-22]</sup>。还有研究显示, 异常的 NF- $\kappa$ B 信号通路可诱导核因子 E2 相关因子 2 在 AML 细胞的异常连续活化, 保护细胞免受氧化应激的损伤, 促进白血病细胞存活, 甚至使其对细胞毒性化疗药物产生抵抗而耐药<sup>[23]</sup>。WANG 等<sup>[24]</sup>研究表明, 该信号通路的激活也可上调细胞膜 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的表达, 将药物泵到细胞外, 降低细胞内药物的浓度, 进而介导白血病细胞多药耐药; 使用硼替佐米可以对易位到细胞核的 NF- $\kappa$ B 起到抑制作用, 导致多药耐药蛋白 1(multidrug resistance 1, MDR1)下调和 P-gp 的表达减少, 从而增加细胞内药物浓度, 诱导细胞的药物杀伤作用。

#### 4 PI3K/AKT 信号通路介导的耐药

近年来, PI3K/AKT 被证实广泛存在于细胞中, 是细胞内重要的信号通路之一, 发挥着抑制细胞凋亡、促进细胞增殖的作用。PI3K 通过将 Akt 即蛋白激酶 B 分子中的丝氨酸/苏氨酸磷酸化而使其激活; 活化的 Akt 作用于其下游靶分子, 包括促凋亡蛋白 Bad 和 Caspase-9、转录因子 NF- $\kappa$ B 和 Foxo、细胞周期依赖性激酶抑制分子 P21 及糖原合成酶激酶 3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )等, 进而发挥其抑制凋亡和促进细胞周期进程的作用<sup>[25]</sup>。

在白血病的研究中发现间充质干细胞可通过上调 PI3K/AKT 信号通路使其与共培养的 AML 细胞获得耐药<sup>[26]</sup>。而在 CML 研究中发现, 细胞表面的唾液酸作为一个新兴的肿瘤细胞多药耐药的重要特征, 且  $\alpha$ -2, 8-唾液酸转移酶可能通过 ST8SIA4 调节 PI3K/AKT 信号通路和 P-gp 的表达活性而参与其细胞耐药<sup>[27]</sup>。此外, 该信号通路介导 CML 细胞耐药的机制与 MDR1 和镁依赖性磷酸酶 1(magnesium-dependent phosphatase 1, MRP1)的表达有关。有研究发现知母皂苷 A-III 能够抑制某些人的肿瘤进程并具有抗癌的

作用, 可通过下调 MDR1 和 MRP1 的表达抑制 PI3K/AKT 信号通路, 从而逆转 CML 细胞多药耐药<sup>[28]</sup>。PI3K 的活化还可通过增强肿瘤细胞的糖酵解, 而使其在体内有利于获得生存优势, 如 BCR/ABL 通过激活 PI3K, 进而促使 CML 细胞的葡萄糖转运加快, 最终促进 CML 细胞的存活。另外, 在 B 细胞急性淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)患者中过度表达的 ADAM28 基因与其复发有关, 且其可能是通过 PI3K/AKT 信号通路调节, 因此可作为 B-ALL 患者的潜在治疗靶点<sup>[29]</sup>。由此可以看出阻断 PI3K/AKT 信号通路可以减少白血病细胞耐药, 为白血病的治疗提供依据。

#### 5 Notch 信号通路介导的耐药

Notch 信号通路是由 Notch 受体、Notch 配体(DSL 蛋白)及细胞内效应器分子(CSL-DNA 结合蛋白)构成的。Notch 受体表达于造血干细胞, Notch 配体来自于 BMSCs, BMM 中通过两者的相互作用介导细胞增殖、分化等。

研究发现 Notch 信号通路与白血病的发生发展有着密切关系, 如在慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)的研究中, Notch 分子在 CLL 细胞高表达或突变, 并且这些 Notch 分子与 CLL 的预后、抗凋亡自发及耐药等有关<sup>[30]</sup>。NWABO KAMDJE 等<sup>[31]</sup>研究表明, 骨髓 MSCs 可保护 CLL 细胞免受和后续各种药物诱导的凋亡, 包括氟达拉滨、环磷酸胺、苯达莫司汀、强的松和氢化可的松; 结合使用抗 Notch-1、Notch-2 及 Notch-4 抗体或  $\gamma$ -分泌酶抑制剂 XII 能逆转这种保护作用, 说明了 Notch-1、Notch-2 及 Notch-4 信号在 BMSCs 介导 CLL 细胞的存活和耐药性中扮演重要的角色。此外, ZHANG 等<sup>[5]</sup>研究显示, CLL 细胞中 Notch1、Notch2、Bcl-2 及 NF- $\kappa$ B 基因的 mRNA 表达水平均高于健康对照组, 但 Notch3 和 Notch4 基因之间无差异, 当用阿糖胞苷(cytosine arabinoside, Ara-C)和地塞米松抑制 L1210 细胞增殖时, 其细胞中 Notch1 蛋白的表达将下调, 所以也证实 Notch 信号通路介导了白血病细胞的抗凋亡和耐药性, 但其各种 Notch 分子的具体作用机制仍然不清楚。NWABO KAMDJE 等<sup>[31]</sup>研究表明 CLL 细胞其 Notch 信号通路可通过下调 Caspase-3 的活性和促使 Bcl-2、NF- $\kappa$ B 过表达, 影响细胞凋亡而促使其耐

药的发生。CHADWICK 等<sup>[32]</sup> 研究显示, 急性 T 淋巴细胞白血病细胞株中, Notch 信号通路可通过上调编码抗凋亡细胞内蛋白的基因 GIMAP5 的表达, 保护细胞免受凋亡, 当使用 siRNA 敲除掉 GIMAP5 基因的表达时, 可促进糖皮质激素诱导的细胞凋亡。另外还在多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 的研究中发现, Notch 信号通路能够通过上调整合素  $\alpha v \beta 5$  在骨髓瘤细胞中的表达, 进而增强其黏附到玻璃粘连蛋白上, 已知玻璃粘连蛋白介导的黏附作用可保护骨髓瘤细胞免受药物诱导的细胞凋亡, 最终介导 MM 细胞耐药<sup>[33]</sup>。因此, Notch 信号通路对于白血病治疗的研究来说是一个值得深入探讨的方向。

## 6 Hedgehog 信号通路介导的耐药

Hedgehog 信号又称为 Hh 信号, Hh 信号通路受靶细胞膜上的 Patched (以下简称 Ptc) 和 Smoothed (以下简称 Smo) 2 种受体的调控, 其中受体 Ptc 对 Hh 信号起负调控作用, 受体 Smo 是 Hh 信号通路所必需的受体。正常情况下, Hh 信号通路调控着动物胚胎期组织细胞的生长、分化。但是当其被异常激活, 将会增强下游靶基因如 c-myc、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等表达, 导致肿瘤的发生。Hh 配体与细胞表面的受体 Patched1 结合解除对 Smo 的抑制, 激活的 Smo 通过抑制激酶如 GSK3 $\beta$  的活性, 调节蛋白质降解和 Gli 蛋白 (Gli1、Gli2 及 Gli3) 亚细胞定位, 最后调节 Hedgehog 反应基因促使细胞生存和增殖。

在原发性 AML 细胞中, Hh 信号通路的激活在 CD34+ 细胞中比 CD34- 细胞更明显, 且小分子 Hedgehog 抑制剂 PF-913 能够调节细胞自我更新的特征和细胞周期的进程, 进而增强 AML 细胞对 Ara-C 的敏感性, 阻断其耐药的发生<sup>[34]</sup>。BABASHAH 等<sup>[35]</sup> 研究发现, 来自确诊 CML 患者的 CD34+ 细胞中 Hh Smo 信号传导蛋白的上调与 miR-326 的表达降低有关, 另外还发现通过过表达 miR-326 可导致 SMO 下调, 进而抑制细胞增殖和上调细胞凋亡率, 因此 miR-326 的下调可能是 Hh 信号通路中 SMO 不受限制激活的一个可能的机制, 因此通过上调 miR-326 可能有益于消除 CML 干/祖细胞, 这可作为其治疗研究的一个方向。此外, Hh 信号通路还可通过调节转录因子 Gli1 的下游靶基因, 调节细胞周期蛋

白 B 的活性, 以及通过调节 P21 (1 种依赖细胞周期蛋白激酶的抑制蛋白) 来阻断细胞休眠状态等, 影响细胞增殖, 最终介导细胞耐药<sup>[36]</sup>。因此, 针对 Hh 信号通路的靶向治疗可能为克服白血病耐药提供有利的依据。研究发现, 环杷明可通过使 Bcl-2 下调诱导耐药性 CD34+ AML 细胞凋亡, 并增加其对 Ara-C 的敏感性<sup>[37]</sup>。但因为 cyclopamine 有毒性作用使得其在临床上没有被得到有效的应用。近期有研究显示, 通过直接干扰 Gli 转录因子的活性以及与其他信号通路的相互作用来针对非标准 Hh/Gli 信号通路可能特别有前途, 因为这种交替的方法可能防止抗药性的发展以及作为 SMO 抑制剂严重的副作用<sup>[38]</sup>。但這些实验结果是否有益于使患者获得真正的临床疗效还有待进一步研究。

## 7 结语与展望

本文总结了近年来, BMM 主要信号通路介导的白血病细胞耐药机制, 这些信号通路在白血病细胞的生存、增殖、凋亡以及迁移和耐药中发挥了重要的作用, 各通路之间又存在着相互联系, 形成更为复杂的调控网络, 共同参与介导白血病细胞的耐药性。当然还包括其他的信号途径, 如 HIF-1 $\alpha$ /VEGF、血管细胞黏附分子 1/ 极迟抗原 4、血管内皮生长因子 A/ 血管内皮生长因子受体 2 及 p38 丝裂原激活的蛋白激酶等信号途径也参与了白血病细胞的生存和耐药过程。虽然目前已有许多学者在探索 BMM 与白血病细胞耐药方面有了一定的成果, 但这些机制仍然不是完全清楚, 况且其中涉及到的信号通路更繁琐复杂, 尚有待进一步的研究。阐明 BMM 介导白血病细胞耐药的信号机制可以为白血病的治疗提供依据和靶点, 有助于提高白血病治疗的疗效。

### 参 考 文 献:

- [1] SHEN Z, ZENG D, ZOU Z, et al. Effects of SDF-1/CXCR4 signal pathway blockade by AMD3100 on the adhesion of leukemia cells to osteoblast niche and the drug resistance of leukemia cells[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2015, 36(5): 413-417.
- [2] HU K, GU Y, LOU L, et al. Galectin-3 mediates bone marrow microenvironment-induced drug resistance in acute leukemia cells via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 1.
- [3] BOSMAN M C, SCHURINGA JJ, VELLENGA E. Constitutive NF- $\kappa$ B activation in AML: Causes and treatment strategies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 98: 35-44.
- [4] CHEN J R, JIA X H, WANG H, et al. Timosaponin A-III reverses

- multi-drug resistance in human chronic myelogenous leukemia K562/ADM cells via downregulation of MDR1 and MRP1 expression by inhibiting PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(5): 2063-2070.
- [5] ZHANG J Y, ZHANG J S, XU Z S. Expression of notch gene and its role of anti-apoptosis and drug-resistance of cells in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2015, 23(4): 919-924.
- [6] ZENG X, ZHAO H, LI Y, et al. Targeting Hedgehog signaling pathway and autophagy Overcomes drug resistance of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia[J]. *Autophagy*, 2015, 11(2): 355-372.
- [7] TEICHER B A, FRICKER S P. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(11): 2927-2931.
- [8] BURGER J A, PELED A. CXCR4 antagonists: targeting the microenvironment in leukemia and other cancers[J]. *Leukemia*, 2009, 23(1): 43-52.
- [9] LIU W, HE J, YANG Y, et al. Upregulating miR-146a by physcion reverses multidrug resistance in human chronic myelogenous leukemia K562/ADM cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(11): 2547-2560.
- [10] JIN L, TABE Y, KONOPLEV S, et al. CXCR4 up-regulation by imatinib induces chronic myelogenous leukemia (CML) cell migration to bone marrow stroma and promotes survival of quiescent CML cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(1): 48-58.
- [11] WANG Y, MIAO H, LI W, et al. CXCL12/CXCR4 axis confers adriamycin resistance to human chronic myelogenous leukemia and oroxylin A improves the sensitivity of K562/ADM cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 90(3): 212-225.
- [12] CHEN Z, TEO A E, MCCARTY N. ROS-Induced CXCR4 signaling regulates mantle cell lymphoma (MCL) cell survival and drug resistance in the bone marrow microenvironment via autophagy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 187-199.
- [13] PELED A, TAVOR S. Role of CXCR4 in the pathogenesis of acute myeloid leukemia[J]. *Theranostics*, 2013, 3(1): 34-39.
- [14] HU J, FENG M, LIU Z L, et al. Potential role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in blastic transformation of chronic myeloid leukemia: cross talk between  $\beta$ -catenin and BCR-ABL[J]. *Tumour Biol*, 2016: 1-14.
- [15] DANDEKAR S, ROMANOS-SIRAKIS E, PAIS F, et al. Wnt inhibition leads to improved chemosensitivity in paediatric acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2014, 167(1): 87-99.
- [16] 朱丽霞.  $\beta$ -及  $\gamma$ -catenin 与急性髓细胞白血病关系的研究进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2015, 38(5): 419-422.
- [17] HAN Y, WANG Y, XU Z, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells from blastic phase chronic myelogenous leukemia on the growth and apoptosis of leukemia cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(2): 1007-1013.
- [18] FISKUS W, SHARMA S, SAHA S, et al. Pre-clinical efficacy of combined therapy with novel  $\beta$ -catenin antagonist BC2059 and histone deacetylase inhibitor against AML cells[J]. *Leukemia*, 2015, 29(6): 1267-1278.
- [19] 冯金, 刘小勇. 白血病细胞中 NF- $\kappa$ B 的活化状态及其对细胞凋亡的影响[J]. *海南医学*, 2013, 24(6): 785-787.
- [20] VACHHANI P, BOSE P, RAHMANI M, et al. Rational combination of dual PI3K/mTOR blockade and Bcl-2/-xL inhibition in AML[J]. *Physiol Genomics*, 2014, 46(13): 448-456.
- [21] KNAUER S K, UNRUHE B, KARCZEWSKI S, et al. Functional characterization of novel mutations affecting survivin (BIRC5)-mediated therapy resistance in head and neck cancer patients[J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(2): 395-404.
- [22] VOLK A, LI J, XIN J, et al. Co-inhibition of NF- $\kappa$ B and JNK is synergistic in TNF-expressing human AML[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(6): 1093-1108.
- [23] RUSHWORTH S A, ZAITSEVA L, MURRAY M Y, et al. The high Nrf2 expression in human acute myeloid leukemia is driven by NF- $\kappa$ B and underlies its chemo-resistance[J]. *Blood*, 2012, 120(26): 5188-5198.
- [24] WANG H, WANG X, LI Y, et al. The proteasome inhibitor bortezomib reverses P-glycoprotein-mediated leukemia multi-drug resistance through the NF-kappaB pathway[J]. *Pharmazie*, 2012, 67(2): 187-192.
- [25] CHANG F, LEE J T, NAVOLANIC P M, et al. Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy[J]. *Leukemia*, 2003, 17(3): 590-603.
- [26] CHEN P, JIN Q, FU Q, et al. Induction of multidrug resistance of acute myeloid leukemia cells by cocultured stromal cells via upregulation of the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Oncol Res*, 2016, 24(4): 215-223.
- [27] ZHANG X, DONG W, ZHOU H, et al.  $\alpha$ -2, 8-Sialyltransferase is involved in the development of multidrug resistance via PI3K/Akt pathway in human chronic myeloid leukemia[J]. *IUBMB Life*, 2015, 67(2): 77-87.
- [28] CHEN J R, JIA X H, WANG H, et al. Timosaponin A-III reverses multi-drug resistance in human chronic myelogenous leukemia K562/ADM cells via downregulation of MDR1 and MRP1 expression by inhibiting PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(5): 2063-2070.
- [29] ZHANG X H, WANG C C, JIANG Q, et al. ADAM28 overexpression regulated via the PI3K/Akt pathway is associated with relapse in de novo adult B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Res*, 2015, 39(11): 1229-1238.
- [30] ZHANG J Y, XU Z S. Notch signal pathway and chronic lymphocytic leukemia[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014, 22(5): 1472-1475.
- [31] NWABO KAMDJE A H, BASSI G, PACELLI L, et al. Role of stromal cell-mediated Notch signaling in CLL resistance to chemotherapy[J]. *Blood Cancer J*, 2012, 2(5): DOI: 10.1038/bcj.2012.17.

- [32] CHADWICK N, ZEEF L, PORTILLO V, et al. Notch protection against apoptosis in T-ALL cells mediated by GIMAP5[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2010, 45(3): 201-209.
- [33] DING Y, SHEN Y. Notch increased vitronectin adhesion protects myeloma cells from drug induced apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 717-722.
- [34] FUKUSHIMA N, MINAMI Y, KAKIUCHI S, et al. Small-molecule Hedgehog inhibitor attenuates the leukemia-initiation potential of acute myeloid leukemia cells[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(10): 1422-1429.
- [35] BABASHAH S, SADEGHIZADEH M, HAJIFATHALI A, et al. Targeting of the signal transducer Smo links microRNA-326 to the oncogenic Hedgehog pathway in CD34+ CML stem/progenitor cells[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(3): 579-589.
- [36] PASCA DI MAGLIANO M, HEBROK M. Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(12): 903-911.
- [37] KOBUNE M, TAKIMOTO R, MURASE K, et al. Drug resistance is dramatically restored by hedgehog inhibitors in CD34+ leukemic cells[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(5): 948-955.
- [38] ABERGER F, HUTTERER E, STERNBERG C, et al. Acute myeloid leukemia-strategies and challenges for targeting oncogenic Hedgehog/GLI signaling[J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1): 8.

(李科 编辑)