

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 16. 026

不同信号通路在多发性骨髓瘤中的作用机制*

王彤彤¹,董香迎¹,鲁怡楠¹,严永康¹,钟 晨²综述,张丽翠^{3△}审校
1. 石河子大学医学院,新疆石河子 832002;2. 石河子大学第一附属医院甲乳外科,
新疆石河子 832008;3. 石河子大学第一附属医院检验中心,新疆石河子 832008

摘 要:多发性骨髓瘤(MM)是一种由恶性浆细胞增殖引起的血液系统肿瘤,发病率逐年上升。尽管在过去几十年中不断发展针对 MM 的不同治疗策略,但目前这种疾病仍然被认为是无法治愈的,其发病机制复杂且涉及各种信号通路,不同信号通路在 MM 中的具体作用及相互作用关系均不同,各信号通路之间既相互独立又相互联系,直接或间接地影响着 MM 的进程。该文系统地分析不同信号通路在 MM 中的作用,为 MM 的诊断、治疗、预后评估等提供一定的价值。目前关于信号通路对 MM 的具体作用位点尚不明确,日后要把着力点放在通路的单个节点中,以便找到药物作用的具体区域,从而为患者提供精准化治疗。

关键词:信号通路; 多发性骨髓瘤; 作用机制; 治疗; 预后; 细胞生理功能
中图法分类号:R733. 3;R446. 1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)16-2300-05

Role mechanism of different signaling pathways in multiple myeloma*
WANG Tongtong¹,DONG Xiangying¹,LU Yinan¹,YAN Yongkang¹,ZHONG Chen²,ZHANG Licui^{3△}
1. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China ;2. Department of
Thyroid and Breast Surgery, First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi,
Xinjiang 832008, China ;3. Medical Laboratory Center, First Affiliated Hospital of
Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832008, China

Abstract:Multiple myeloma (MM) is a hematologic tumor caused by the proliferation of malignant plasma cells, and its incidence rate is increasing year by year. Despite the continuous development of different treatment strategies for MM over the past few decades, but this disease is currently considered incurable. Its pathogenesis is complex and involves the various signaling pathways, and the specific roles and interactions of different signaling pathways in multiple myeloma are different. The various signal pathways are both independent of each other and interrelated, which directly or indirectly affects the progress of MM. This article systematically analyzes the role of different signaling pathways in MM, and provides some value for the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of MM. At present, the specific action site of signaling pathway on MM is not clear, and in the future, the efforts should be focused on the individual nodes in the path so as to find the specific area of drug action in order to provide the patients with precise treatment.

Key words:signaling pathway; multiple myeloma; mechanism of action; treatment; prognosis; cellular physiological functions

多发性骨髓瘤(MM)的特点是骨髓中异常浆细胞的克隆性增殖,进而引发一系列并发症^[1]。据统计,MM 约占血液系统恶性肿瘤的 13%,是全球第二常见的血液系统恶性肿瘤。我国 MM 发病率为 1/10 万,好发于老年人,男性多于女性。根据骨髓瘤国际工作组的数据,如果骨髓中≥10%的浆细胞异常增加,并且包含高钙血症、肾衰竭、贫血和(或)骨溶解破坏等特征,则可以诊断为 MM^[2]。尽管在过去十几年中,MM 的治疗方式取得极大进展,有效延长了患者的总生存期,但由于 MM 细胞会发生免疫逃避和对标准疗

法产生抗药性,大多数患者易复发,MM 仍然难以治愈^[3]。近年来,研究表明 MM 的发病机制涉及多种信号通路^[4]。信号通路可以调控 MM 细胞的增殖、存活和细胞周期进程,多种信号通路如磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路可促进 MM 进展,在 MM 的发生、发展中扮演着关键角色。因此对信号通路的研究不仅有助于深入理解 MM 的发病机制,也为开发新的治疗药物及方法开拓了新方向。深入探索信号通路

* 基金项目:石河子大学 2023 年度兵团指导性科技计划项目(2023ZD011)。
△ 通信作者,E-mail:1164982470@qq. com。

预后的改善。本文对近年来各种不同信号通路在 MM 中的作用机制作一综述。

1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 with MM

PI3K/AKT/mTOR 信号通路是一种高度保守的信号通路,可以调节细胞的生长、代谢、自噬和增殖,其信号转导失调可诱发癌症的发生、发展^[5]。从结构上看,调节亚基(p85)和催化亚基(p110)共同组成 PI3K,催化亚基具有磷酸化活性,而调节亚基则参与信号识别与传递。AKT 是 PI3K 的下游分子,分为 3 种亚型:AKT1、AKT2 和 AKT3。mTOR 被称为雷帕霉素的哺乳动物靶标,是 PI3K/AKT 下游的一种重要的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶^[6]。

1.1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进 MM 进展

在 MM 中,PI3K 通过生长因子受体激活,从而上调 AKT 和 mTOR 等蛋白的表达。当 AKT 激活后,可以进一步增强 MM 细胞的存活和增殖。此外 mTORC2 作为 AKT 的下游效应分子,通过原癌基因的转录激活和血管生成能力的增强也可促进 MM 的发生、进展^[7]。研究表明,PI3K/AKT/mTOR 信号通路可以抑制与细胞凋亡相关的基因,如 Bcl-2 相关细胞死亡激动剂(BAD)、Bcl-2 关联 X 蛋白(Bax)、髓系细胞白血病-1(MCL-1)和糖原合成酶激酶-3(GSK-3)等,因此当 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活后,可以抑制 MM 细胞凋亡,促进 MM 细胞存活^[8]。反之,抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路则阻碍 MM 进展。如 miR-215-5p 可以靶向 Runt 相关转录因子 1(RUNX1)使 PI3K/AKT/mTOR 信号通路失活,刺激 MM 细胞凋亡,从而使细胞周期停止在 G₁ 期,减少 MM 细胞的增殖^[9]。因此,miR-215-5p 过表达在 MM 中起重要作用,它阻止 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活和 MM 细胞的增殖,从而发挥抗 MM 的作用。此外,PI3K/AKT/mTOR 信号通路对细胞自噬的影响可能因细胞类型、信号通路的激活状态和微环境条件而异。需要注意的是,mTOR 在自噬过程中作为负调节因子起重要作用,当 mTOR 活性被阻断时,自噬过程被激活。相比之下,mTOR 活性增加会阻碍自噬。研究证实,抑制 5 α -还原酶 1(SRD5A1)可通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导 MM 细胞发生凋亡和自噬;机制研究表明,SRD5A1 水平的下调通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控 MM 自噬过程^[10]。基于上述发现,SRD5A1 作为同时调控自噬和凋亡的关键因子,不仅可作为 MM 进展和预后的生物标志物,还可作为潜在的治疗靶点。

1.2 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控 MM 细胞微环境 存在于肿瘤微环境中的巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬细胞,分为 M1、M2 型。M1 型巨噬细胞通常被认为是抗肿瘤的,能够通过释放多种促炎性细胞因子来抑制肿瘤生长,M2 型巨噬细胞是巨噬细胞极

化的一种状态,它可以促进肿瘤进展,包括肿瘤细胞生长、扩散、侵袭和转移。在先前的研究中,M2 型巨噬细胞已被证明可以帮助 MM 细胞避免肿瘤微环境中的局部炎症过程^[11]。因此,M2 型极化巨噬细胞也可以作为治疗 MM 的潜在靶点。克霉唑(CTZ)可以通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路破坏并逆转巨噬细胞 M2 型极化,从而抑制核因子- κ B(NF- κ B)诱导的 M2 型巨噬细胞极化,达到治疗 MM 的目的。由此表明 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活可以使 M2 型巨噬细胞极化,调控肿瘤微环境进而促进 MM 进展^[12]。

1.3 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可使 MM 患者产生耐药性 除了调节肿瘤发生外,PI3K/AKT/mTOR 信号通路的异常激活还会诱导 MM 患者对放疗、化疗和其他治疗药物的耐药^[13]。其耐药机制复杂多样,涉及基因改变、信号通路的交互作用以及多种耐药机制的激活。活化的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路影响 MM 患者对放疗、化疗和细胞抑制药物的耐药,这可能与增强 DNA 的损伤修复机制有关^[14]。目前针对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的抑制剂,如 PI3K 抑制剂、mTOR 抑制剂和 AKT 抑制剂,已被证明可单独或与其他药物联合使用从而克服 MM 患者的耐药性。如组蛋白去乙酰化酶(HDAC)和 AKT 抑制剂以及 CUDC-907 是治疗复发/难治性 MM 病例的有前途的药物,对于免疫调节药物(来那度胺)耐药的患者也具有治疗意义^[15]。

以上说明,PI3K/AKT/MTOR 信号通路影响 MM 的发生、发展,与 MM 细胞的增殖、存活、迁移和耐药性等密切相关,有望成为 MM 治疗的重要靶点。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路 with MM

Wnt 信号通路是一种有关细胞间信号级联反应的通路。来自分泌细胞的 Wnt 配体接收细胞表面的同源受体以及接收细胞内的信号转导,这是 Wnt 信号通路的基本形式。其中 Wnt 配体是一类分泌型糖蛋白,Wnt 受体则包括 Frizzled 家族受体和 LRP5/6 共受体^[16]。Wnt/ β -catenin 信号通路被称为经典的 Wnt 信号通路,主要参与细胞增殖、分化、凋亡、迁移、侵袭和组织稳态的维持。在 Wnt/ β -catenin 信号通路中,它通过稳定细胞质中的 β -catenin 并使其与表皮生长因子受体结合从而促进 MM 细胞的渗透和扩散。转录因子 β -catenin 是 Wnt 信号通路的一个关键因子,其异常调节可导致癌症过早发生^[17]。在 MM 中,Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活可由多种分子机制介导,包括非编码 RNAs 的调控异常、转录因子的失调、蛋白酶的异常活化以及分泌蛋白的功能紊乱等。核糖核苷酸还原酶 M2(RRM2)是一种在核代谢中起重要作用的酶,RRM2 是 RR 的 2 个亚基之一,是 RR 活性的重要调节因子。RR 是一类在 DNA 合

成中起重要作用并促进核苷酸转化为脱氧核苷酸的酶。研究表明,通过增加葡萄糖合成酶激酶 $\beta 3$ 的磷酸化,RRM2 沉默可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路中靶基因的表达,因此 RRM2 可能通过作用于 Wnt/ β -catenin 信号通路参与 MM 细胞的增殖和凋亡^[18]。miR-135b 及其介导的 Wnt/ β -catenin 信号通路与人类恶性肿瘤有关。研究表明,miR-135b 通过干预 Wnt/ β -catenin 信号通路来调节 versican 以促进 MM 细胞的增殖和迁移,增加侵袭性,并防止细胞凋亡^[19]。从以上可知,Wnt 信号通路在 MM 中扮演着重要角色,其异常激活与肿瘤细胞的增殖、迁移、耐药性以及骨病变的发展有关,因此为 MM 的治疗提供了潜在的靶点。

3 Notch 信号通路 与 MM

Notch 信号通路是一个复杂且高度调控的信号系统,用于相邻细胞之间在发育过程中相互接触后所引发的活化效应,是主要的近分泌信号通路。Notch 信号通路主要包括 Notch 受体和 Notch 配体^[20]。值得注意的是,Notch 受体的细胞外结构域含有多个表皮生长因子(EGF)样重复序列,这些重复序列在配体识别和结合过程中起着关键的分子识别作用^[21]。研究表明,Notch 信号通路异常激活通常会导致 MM 的发生,该通路的失调会促进恶性肿瘤的上皮细胞向间质细胞转化,这种转换通常与肿瘤的侵袭与转移有关^[22]。白细胞介素-6(IL-6)是一种细胞因子,能够促进 MM 细胞的增殖与存活。研究表明,通过拮抗 IL-6 从而抑制 Notch 信号通路能够增加 MM 耐药细胞系对硼替佐米(BTZ)的化疗敏感性,因此 Notch 信号通路的激活与 MM 化疗耐药性和预后不良有关^[23]。此外已经证实,在 MM 细胞系和临床患者标本中均观察到 Notch 信号通路的异常活化现象,其分子机制主要源于 Notch 受体及其配体的水平显著上调^[24]。这种信号通路的持续性激活在 MM 的病理进程中发挥着重要作用,直接促进了疾病的恶性进展。CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)/基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)轴是由 CXCR4 和其配体(SDF-1 α)组成,二者结合激活下游通路影响 MM 细胞的生长、存活以及迁移,而 Notch 信号通路对该轴表达和功能具有调控作用。研究表明,Notch 信号通路能够促使 MM 患者产生化疗耐药性,其作用机制是保护 MM 细胞免受化疗诱导的细胞凋亡^[25]。因此抑制 Notch 信号传导可有效减少 MM 患者的耐药并使骨髓瘤细胞对化疗敏感,有利于 MM 患者的治疗。

4 RAS/RAF/MEK/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路 与 MM

RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路的重要组成部分,因此也被称为 RAS/MAPK 信号通路。它的结构包括

以下几部分:RAS 蛋白是小 G 蛋白,RAF 蛋白是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,MEK 是 RAF 的直接下游靶点,ERK 是 MAPK 家族的一部分,它们能够将信号从细胞膜传递到细胞核,从而参与调控 MM 细胞的增殖、分化、迁移、细胞周期、细胞凋亡和发育,是一条重要的信号通路^[26]。最近的基因组研究表明,MM 的发生是由 RAS 信号级联中的突变所驱动的,在新诊断的 MM 患者中,有高达 50% 的个体可检测到 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因(KRAS)、神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物(NRAS)或鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1(BRAF)的突变^[27]。由于 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路在几乎 50% 的 MM 中被激活,因此,RAS/RAF/MEK/ERK 信号转导途径被视为 MM 治疗的潜在靶点。在 MM 中,MAPK 通路突变是最常见的突变之一。RAS 激活 RAF 激酶,通过一系列反应,最后磷酸化 ERK,从而刺激 MM 进展即新血管和破骨细胞的生成^[28]。因此,基于 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路的靶向药物对 MM 的调控作用,提出将 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路靶向药物和免疫治疗联合使用将有可能为 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路突变的 MM 患者带来持久性的生存获益。

5 Janus 激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子(STAT)信号通路 与 MM

JAK/STAT 信号通路连接着细胞内外的基因表达,是一种广泛的细胞内信号转导通路,参与 MM 细胞的生长、分化、凋亡以及免疫调节等生物学过程^[29]。JAK 属于受体相关胞质酪氨酸激酶;STAT 是潜在的发挥效应的细胞质转录因子,共有 7 种:STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6。JAK/STAT 信号通路受多种因素调节,各种细胞因子、干扰素、生长因子和其他特定分子都能够激活 JAK/STAT 信号。当 JAK 被激活后,进而磷酸化 STAT 使信号快速传输到细胞核,由此引发一系列生理和病理过程^[30]。MM 细胞的增殖、存活、转移、肿瘤免疫抑制等通常与 JAK/STAT 信号转导的持续激活有关^[31]。STAT3 信号通路的异常活化是 MM 发生、发展的关键分子驱动机制。具体而言,STAT3 通过促进 MM 细胞的增殖、迁移、耐药性形成以及抑制细胞凋亡等多种生物学过程,在 MM 的病理进程中发挥核心调控作用。因此,MM 细胞通过分泌细胞因子,激活骨髓微环境中的 JAK2/STAT3 信号通路,可以进一步达到重塑骨髓微环境的目的,从而促进 MM 的发展^[32]。MM 细胞增殖、生存和迁移涉及多条信号通路相互作用,其中包括 JAK/STAT3 信号通路。由于在 MM 中可检测到 STAT3 高表达,STAT3 的磷酸化可促进下游多种与细胞增殖凋亡相关的靶基因转录活化,最终影响 MM 的发生、发展^[33]。所以 JAK/STAT 信号通路有望成为药物开发治疗 MM 的

一个有前途的靶点。

6 NF- κ B 信号通路 with MM

NF- κ B 信号通路在多种细胞的生理和病理过程中起着重要作用。其存在 2 种形式:一是经典 NF- κ B 途径会被各种外部刺激所激活,这些刺激涉及炎症、免疫反应、细胞增殖和分化等方面。经典 NF- κ B 信号通路响应炎症、免疫反应等信号后,NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)激酶复合体(IKK)激活,随后导致其信号诱导的 I κ B 分子的磷酸化和降解,进而释放 NF- κ B 进入细胞核,从而调控靶基因的表达式。二是非经典 NF- κ B 的激活则主要依赖于少数肿瘤坏死因子(TNF)超家族受体的作用,表明非经典途径的生物学功能特异性相对更高^[34]。NF- κ B 信号通路在 MM 中被激活,它通过调节数百个下游靶基因的表达式,在 MM 中提供细胞增殖和存活信号^[35]。此外在 MM 中,异常浆细胞通过激活 NF- κ B 信号通路抑制凋亡并维持存活,同时获得增殖优势;持续分裂导致基因组不稳定,进而累积突变;值得注意的是,相对于其他 B 细胞恶性肿瘤,在 MM 中,非经典 NF- κ B 信号通路持续激活的复发性突变呈现出优先聚集的现象,这表明非经典 NF- κ B 信号通路的异常激活可促进 MM 恶性进展^[36]。NF- κ B 细胞内信号转导级联反应的激活可以促进肿瘤生长、存活和耐药性。TNF 超家族成员 13b(BAFF)是一种重要的细胞因子,受 NF- κ B 调节,也可以反过来激活 NF- κ B 并进一步调节其他生长因子的表达式如 Bcl-2。BAFF 和 NF- κ B 之间的相互作用诱导了 MM 细胞的持续增殖和存活^[37]。miR-9/TRIM56 介导的 MM 细胞系调节通常有 NF- κ B 信号通路参与,miR-9 通过调节 NF- κ B 信号通路促进 MM 的发生、发展,这也因此成为 MM 治疗的潜在靶点之一^[38]。研究显示,原发性 MM 中至少有 17% 存在与 NF- κ B 信号通路相关的基因突变,而 MM 细胞系中则高达 42% 存在与 NF- κ B 信号通路相关的基因突变^[39]。NF- κ B 信号通路调控着许多基因,这些基因影响着 MM 的发生、发展和发病机制,以及血管生成、骨形成和增殖等过程。使用靶向 NF- κ B 信号通路的嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法等新型治疗策略取得了较大进展,表明 MM 治疗取得了突破。

7 结语与展望

本文主要介绍了几种信号通路的组成特点以及其在 MM 中的作用机制,因此可以根据这几种信号通路的相关因子作为 MM 治疗的潜在靶点,进而为研究出抗 MM 的靶向药物及新策略提供借鉴和参考。

尽管近年来对 MM 发病机制信号通路的研究有了很大进展,但这些研究大多集中在特定的信号通路或特定的分子机制上。由于 MM 中信号通路的复杂性和多样性,现有的研究还远远不够。在未来的研究中,研究人员还需要更深入地探索不同信号通路之间

的相互作用,以及它们如何共同影响 MM 的发生、发展。此外针对信号通路所研发的靶向药物目前来说特异性不高,容易对患者产生不良反应。因此,需要开发更具特异性和有效性的靶向药物,并根据患者的实际情况进行具体治疗。

总而言之,信号通路在 MM 的发生、发展中起着不容小觑的作用,这些信号通路的研究不仅有助于增加对 MM 发病机制的了解,也为开发新的治疗药物及方法提供了重要信息。未来针对多种信号通路的治疗策略有望成为改善 MM 管理和预后的重要手段。

参考文献

- [1] SILBERSTEIN J, TUCHMAN S, GRANT S J. What is multiple myeloma? [J]. JAMA, 2022, 327(5): 497.
- [2] MALARD F, NERI P, BAHLIS N J, et al. Multiple myeloma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 45.
- [3] BOUSSI L S, AVIGAN Z M, ROSENBLATT J. Immunotherapy for the treatment of multiple myeloma [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1027385.
- [4] LU Q, YANG D, LI H, et al. Multiple myeloma: signaling pathways and targeted therapy [J]. Mol Biomed, 2024, 5: 25.
- [5] GLAVIANO A, FOO A S C, LAM H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 138.
- [6] MIRICESCU D, TOTAN A, STANESCU-SPINU I I, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(1): 173.
- [7] PENG Y, WANG Y, ZHOU C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway? [J]. Front Oncol, 2022, 12: 819128.
- [8] FATTAHI S, AMJADI-MOHEB F, TABARIPOUR R, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: epigenetics and beyond [J]. Life Sci, 2020, 262: 118513.
- [9] LIU S, ZHANG Y, HUANG C, et al. miR-215-5p is an anticancer gene in multiple myeloma by targeting RUNX1 and deactivating the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. J Cell Biochem, 2020, 121(2): 1475-1490.
- [10] DOU R, QIAN J, WU W, et al. Suppression of steroid 5 α -reductase type I promotes cellular apoptosis and autophagy via PI3K/Akt/mTOR pathway in multiple myeloma [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2): 206.
- [11] LI J, YANG Y, WANG W, et al. Single-cell atlas of the immune microenvironment reveals macrophage reprogramming and the potential dual macrophage-targeted strategy in multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2023, 201(5): 917-934.
- [12] NASCIMENTO JUNIOR J X D O, SOLA-PENNA M, ZANCAN P. Clotrimazole reverses macrophage M2 polarization by disrupting the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 696: 149455.

- [13] YU L, WEI J, LIU P. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85:69-94.
- [14] MARQUARD F E, JUCKER M. PI3K/AKT/mTOR signaling as a molecular target in head and neck cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 172:113729.
- [15] HIRANO M, IMAI Y, KAITO Y, et al. Small-molecule HDAC and Akt inhibitors suppress tumor growth and enhance immunotherapy in multiple myeloma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40:110.
- [16] RIM E Y, CLEVERS H, NUSSE R. The Wnt pathway: from signaling mechanisms to synthetic modulators[J]. *Annu Rev Biochem*, 2022, 91:571-598.
- [17] ZHANG Y, WANG X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):165.
- [18] LIU X, PENG J, ZHOU Y, et al. Silencing RRM2 inhibits multiple myeloma by targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3):2159-2166.
- [19] CHEN H, ZHAO Y, ZHANG J, et al. Promoting effects of MiR-135b on human multiple myeloma cells via regulation of the Wnt/ β -catenin/Versican signaling pathway[J]. *Cytokine*, 2021, 142:155495.
- [20] SPRINZAK D, BLACKLOW S C. Biophysics of Notch Signaling[J]. *Annu Rev Biophys*, 2021, 50:157-189.
- [21] CAI J, QIAO Y, CHEN L, et al. Regulation of the Notch signaling pathway by natural products for cancer therapy[J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 123:109483.
- [22] SHI Q, XUE C, ZENG Y, et al. Notch signaling pathway in cancer: from mechanistic insights to targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):128.
- [23] 刘莹, 隋靖喆, 朱丽华, 等. IL-6 通过 STAT3/Notch 信号通路调控多发性骨髓瘤耐药细胞株对硼替佐米的化疗敏感性[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(5):1474-1481.
- [24] GIANNANDREA D, PLATONOVA N, COLOMBO M, et al. Extracellular vesicles mediate the communication between multiple myeloma and bone marrow microenvironment in a NOTCH dependent way[J]. *Haematologica*, 2022, 107(9):2183-2194.
- [25] 葛雪苹, 洪亚婷, 李亚丽, 等. 姜黄素通过抑制 Notch1 信号通路增强多发性骨髓瘤对硼替佐米的化疗敏感性[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(2):464-471.
- [26] ULLAH R, YIN Q, SNELL A H, et al. RAF-MEK-ERK pathway in cancer evolution and treatment[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85:123-154.
- [27] XU J, PFARR N, ENDRIS V, et al. Molecular signaling in multiple myeloma: association of RAS/RAF mutations and MEK/ERK pathway activation[J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(5):e337.
- [28] RAIMONDI V, IANNOZZI N T, BURROUGHS-GARCIA J, et al. A personalized molecular approach in multiple myeloma: the possible use of RAF/RAS/MEK/ERK and BCL-2 inhibitors[J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2022, 3(4):463-479.
- [29] XIN P, XU X, DENG C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80:106210.
- [30] XUE C, YAO Q, GU X, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):204.
- [31] GAO R, MIAO X, SUN C, et al. Frankincense and myrrh and their bioactive compounds ameliorate the multiple myeloma through regulation of metabolome profiling and JAK/STAT signaling pathway based on U266 cells[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1):96.
- [32] 石玉士, 许家威, 王龄敏, 等. 毒结清口服液通过调控 JAK2/STAT3 信号通路对多发性骨髓瘤小鼠的肿瘤增殖的抑制作用[J]. *中成药*, 2024, 46(11):3772-3776.
- [33] 王莹莹, 周世颖, 陈洁, 等. 青藤碱通过调控 STAT3 及 NF- κ B 信号通路对多发性骨髓瘤 U266 细胞增殖、凋亡的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(10):1634-1638.
- [34] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):209.
- [35] CIPPITELLI M, STABILE H, KOSTA A, et al. Role of NF- κ B signaling in the interplay between multiple myeloma and mesenchymal stromal cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):1823.
- [36] ANG D A, CARTER J M, DEKA K, et al. Aberrant non-canonical NF- κ B signalling reprograms the epigenome landscape to drive oncogenic transcriptomes in multiple myeloma[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):2513.
- [37] XIAO X, MA Z, LI Z, et al. Anti-BCMA surface engineered biomimetic photothermal nanomissile enhances multiple myeloma cell apoptosis and overcomes the disturbance of NF- κ B signaling in vivo[J]. *Biomaterials*, 2023, 297:122096.
- [38] HUANG G, LIU X, ZHAO X, et al. MiR-9 promotes multiple myeloma progression by regulating TRIM56/NF- κ B pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(11):1223-1233.
- [39] VRABEL D, POUR L, SEVCIKOVA S. The impact of NF- κ B signaling on pathogenesis and current treatment strategies in multiple myeloma[J]. *Blood Rev*, 2019, 34:56-66.