

中图分类号: R965; R988.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)05-0046-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.05.012



# 大豆皂苷 Bb 对牙槽骨成骨细胞增殖、凋亡及 MEK / ERK 通路的影响\*

管琴<sup>1</sup>, 刘姣<sup>1</sup>, 阳刘康<sup>2</sup>, 任伟伟<sup>1△</sup>

(1. 湖北医药学院附属东风口腔医院, 湖北 十堰 442000; 2. 湖北医药学院基础医学院, 湖北 十堰 442000)

**摘要:**目的 探讨大豆皂苷 Bb 经丝裂原细胞外信号调节激酶 / 细胞外信号调节激酶 (MEK / ERK) 信号通路对牙槽骨成骨细胞增殖、凋亡的影响。方法 培养人牙槽骨成骨细胞, Dulbecco 改良的 Eagle 培养基 (DMEM) 培养的细胞作为对照组 (A 组), 以含 400 μg / mL 雌二醇、400 μg / mL 和 800 μg / mL 大豆皂苷 Bb 的 DMEM 培养的细胞分别作为雌二醇组 (B 组), 大豆皂苷 Bb 低、高剂量组 (C<sub>1</sub> 组和 C<sub>2</sub> 组)。采用 MTT 法测定细胞活力和计数细胞菌落数, 采用流式细胞术测定细胞凋亡水平, 采用逆转录实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 法及蛋白印迹法测定细胞中 MEK, ERK mRNA 和蛋白表达水平。结果 与 A 组比较, B 组、C<sub>1</sub> 组、C<sub>2</sub> 组光密度 (OD)、细胞存活率、菌落数、MEK 及 ERK mRNA 和蛋白表达水平均明显升高 (P < 0.05), 且呈剂量依赖性; 与 B 组比较, C<sub>1</sub> 组上述指标均明显降低 (P < 0.05), 而 C<sub>2</sub> 组无明显差异 (P > 0.05)。与 A 组比较, B 组、C<sub>1</sub> 组、C<sub>2</sub> 组细胞凋亡率均明显降低 (P < 0.05), 且呈剂量依赖性; 与 B 组比较, C<sub>1</sub> 组细胞凋亡率明显升高 (P < 0.05), C<sub>2</sub> 组细胞凋亡率无明显差异 (P > 0.05)。结论 大豆皂苷 Bb 能促进牙槽骨成骨细胞增殖, 抑制凋亡。其作用机制可能与大豆皂苷 Bb 促进牙槽骨成骨细胞 MEK, ERK mRNA 和蛋白表达, 以及激活 MEK / ERK 信号通路传导有关。  
**关键词:**大豆皂苷 Bb; 丝裂原细胞外信号调节激酶 / 细胞外信号调节激酶信号通路; 成骨细胞; 细胞增殖; 细胞凋亡

## Effect of Soyasaponin Bb on the Proliferation, Apoptosis and MEK / ERK Pathway of Alveolar Osteoblasts

GUAN Qin<sup>1</sup>, LIU Jiao<sup>1</sup>, YANG Liukang<sup>2</sup>, REN Weiwei<sup>1</sup>

(1. Dongfeng Stomatological Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442000; 2. School of Basic Medicine, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442000)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of soyasaponin Bb on the proliferation and apoptosis of alveolar osteoblasts through the mitogen extracellular signal-regulated kinase / extracellular signal-regulated kinase (MEK / ERK) signal pathway. **Methods** The human alveolar osteoblasts cultured in the Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) were used as the control group (group A),

\* 基金项目: 湖北省十堰市科学技术局引导性科研项目 [19Y102]。

第一作者: 管琴, 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向为口腔疾病, (电子信箱) 283544385@qq.com。

△通信作者: 任伟伟, 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为口腔疾病, (电子信箱) 1913702982@qq.com。

Biomarkers in Hashimoto's Thyroiditis and in Psoriasis: study Protocol [J]. Pathophysiology, 2021, 28(2): 291-306.

[13] 努尔比艳木·阿布都热合曼, 塔依尔·吐尔松, 买吾拉尼江·依孜布拉, 等. 维药成熟与清除疗法对咸味黏液质型银屑病血清代谢组学的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(4): 24-28.

[14] KOUSSIOURIS J, LOOBY N, ANDERSON M, et al. Metabolomics Studies in Psoriatic Disease: A Review [J]. Metabolites, 2021, 11(6): 375.

[15] 向志, 崔盘根, 宗文凯, 等. 关节病性银屑病与代谢综合征关联的系统评价 [J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(4): 290-291.

[16] 孙嘉悦, 赵晓秋, 宋丹, 等. 银屑病与代谢综合征 [J]. 微量元素与健康研究, 2021, 38(5): 77-79.

[17] 张蕾, 李萍, 刘卫红, 等. 清血消脂方对小鼠银屑病合并脂代谢紊乱模型的干预作用 [J]. 医药导报, 2021, 40(12): 1633-1639.

[18] 贾元威, 王萍, 谢海棠, 等. 基于血清代谢组学的偏头痛性别差异研究 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(9): 1331-1332.

[19] 肖岚, 刘密, 谢宗明, 等. 基于 UHPLC-QE-MS 的银星养脑片治疗血管痴呆性大鼠的血清代谢组学研究 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 111-119.

[20] 唐策, 干志强, 罗世英, 等. 基于血清代谢组学的藏族药翼首草提取物治疗类风湿性关节炎的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 1001-1008.

[21] 秦劲晨, 王爱梅, 李若瑜, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对帕金森抑郁患者血清代谢组学的影响 [J]. 中国中医药科技, 2021, 28(2): 180-183.

[22] EMBADE N, MARIÑO Z, DIERCKS T, et al. Metabolic Characterization of Advanced Liver Fibrosis in HCV Patients as Studied by Serum <sup>1</sup>H-NMR Spectroscopy [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155094.

[23] 张苑. 白芍总苷对 BALB / c 银屑病小鼠皮肤组织及外周血 VEGF mRNA 表达的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.

(收稿日期: 2022-05-23; 修回日期: 2022-09-24)

the human alveolar osteoblasts cultured in the DMEM containing 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  estradiol, 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  soyasaponin Bb and 800  $\mu\text{g}/\text{mL}$  soyasaponin Bb were used as the estradiol group (group B), soyasaponin Bb low- and high-dose groups (groups  $C_1$  and  $C_2$ ) respectively. The cell viability and cell colony count were measured by the MTT method, the apoptosis level was measured by the flow cytometry, and the expression levels of MEK, ERK mRNA and protein were measured by the reverse transcription real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) and Western blot respectively. **Results** Compared with those in the group A, the optical density (OD), survival rate of cells, colony count, expression levels of MEK, ERK mRNA and protein in the groups B,  $C_1$  and  $C_2$  were significantly higher in a dose-dependent manner ( $P < 0.05$ ). Compared with those in the group B, the levels of the above indexes in the group  $C_1$  were significantly lower ( $P < 0.05$ ), while those in the group  $C_2$  were similar to those in the group B ( $P > 0.05$ ). Compared with that in the group A, the apoptosis rate in the groups B,  $C_1$  and  $C_2$  was significantly lower in a dose-dependent manner ( $P < 0.05$ ). Compared with that in the group B, the apoptosis rate in the group  $C_1$  was significantly higher ( $P < 0.05$ ), while that in the group  $C_2$  was similar to that in the group B ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Soyasaponin Bb can promote the proliferation of alveolar osteoblasts and inhibit their apoptosis. Its mechanism may be related to soyasaponin Bb promoting the expression of MEK, ERK mRNA and protein in alveolar osteoblasts and activating the MEK/ERK signaling pathway.

**Key words:** soyasaponin Bb; MEK/ERK signal pathway; osteoblasts; cell proliferation; apoptosis

骨质疏松症是一种代谢性疾病,表现为骨量减少、骨微结构退化、骨脆性增加,易发生病理骨折<sup>[1-2]</sup>。牙槽骨骨质疏松可导致牙折、龋齿、牙种植失败、牙脱落等口腔问题<sup>[3]</sup>,严重影响咀嚼、发音及面部形象。人牙槽骨成骨细胞(HAOB)是一种不成熟的成骨细胞,取材方便,具有体外增殖分化能力,可能成为组织工程中的种子细胞来源<sup>[4-5]</sup>。大豆皂苷亚型众多,分为Ba, Bb, Bc, Bd, Be,而大豆中的大豆皂苷Bb具有与 $\beta$ -雌二醇相似的结构,能通过雌激素受体(ERs)结合而表现出弱的雌激素作用<sup>[6]</sup>,其他亚型与雌激素不相关。体内大豆皂苷Bb可有效预防骨丢失,减轻骨脆性的增加,促进卵巢切除术引起的骨折愈合<sup>[7-8]</sup>。丝裂原细胞外信号调节激酶/细胞外信号调节激酶(MEK/ERK)通路是力刺激下牙周膜细胞成骨分化的重要调控通路<sup>[9-10]</sup>。大豆皂苷Bb对牙槽骨成骨细胞的作用及机制尚未见报道。本研究中探讨了大豆皂苷Bb经MEK/ERK信号通路对牙槽骨成骨细胞增殖、凋亡的影响,为牙槽骨骨质疏松的防治提供参考。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器、试剂与细胞

仪器:贝克曼库尔特 Navios EX型流式细胞仪(美国 Beckman 公司);Mx3005PCR系统(美国 Straagene 公司);红外成像系统(美国 LI-COR 公司)。

试剂:Dulbecco改良的 Eagle培养基(DMEM,南京 Wisent 公司,批号为 DC-47156.36);青霉素、链霉素(美国 Sigma 公司,批号分别为 WE-5489,2654);大豆皂苷 Bb(成都曼思特生物科技有限公司,批号为 KJ542636);雌二醇(广东彼迪药业有限公司,批号为 45266934);结晶紫(重庆市恒安化工有限公司,批号为 20196365);TRIzol 试剂盒(美国 Life Technologies 公司,批号为 NB-526.36);逆转录试剂盒(批号为 vo-

1263.36),放射免疫沉淀试剂盒(RIPA,批号为 459654.36),均购于美国 Thermo Fisher Scientific 公司;二甲基亚砜(DMSO,批号为 XO-52432.36),3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴化物(MTT,批号为 6548536),膜联蛋白 V-FITC/PI 染色试剂盒(批号为 201963212.3.),十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE,批号为 DI-365954.63),均购于上海碧云天生物技术有限公司;聚偏二氟乙烯膜(PVDF,美国 Bio-Rad 公司,批号为 MN-56987.63);EvaGreen 2 $\times$ qPCR 试剂盒(批号为 xc-52636.3),MEK-1 抗(1:5 000,批号为 652149),ERK-1 抗(1:2 000,批号为 354219),甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)-1 抗(1:5 000,批号为 984251),均购于美国 Abcam 公司;辣根过氧化物酶(HRP)偶联的二抗(1:2 000,中国 Bioworld Technology 公司,批号为 VC-415896.36)。

细胞:牙槽骨成骨细胞(美国典型培养物保藏中心,ATCC)。

### 1.2 方法

细胞培养:将所得牙槽骨成骨细胞悬液在 DMEM 中培养,加入 100 U/mL 青霉素和 100 mg/mL 链霉素。培养环境基本参数为 5%CO<sub>2</sub>、37 $^{\circ}$ C、95%N<sub>2</sub>。

分组与给药:对照组(A组)牙槽骨成骨细胞培养方法同细胞培养项下;雌二醇组(B组)培养方法同对照组,加入雌二醇使最终质量浓度为 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;大豆皂苷 Bb 低、高剂量组( $C_1$ 组、 $C_2$ 组)细胞培养方法同对照组,加入大豆皂苷 Bb 使最终质量浓度分别为 400、800  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。根据预试验,取大豆皂苷 Bb 对牙槽骨成骨细胞半数有效量( $ED_{50}$ )1 600  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 确定低、高剂量水平分别为 1/2  $ED_{50}$ 、1/4  $ED_{50}$ 。各组细胞分别设 6 个平行样,培养 72 h。

细胞活力检测:将培养结束的细胞接种至 96 孔板



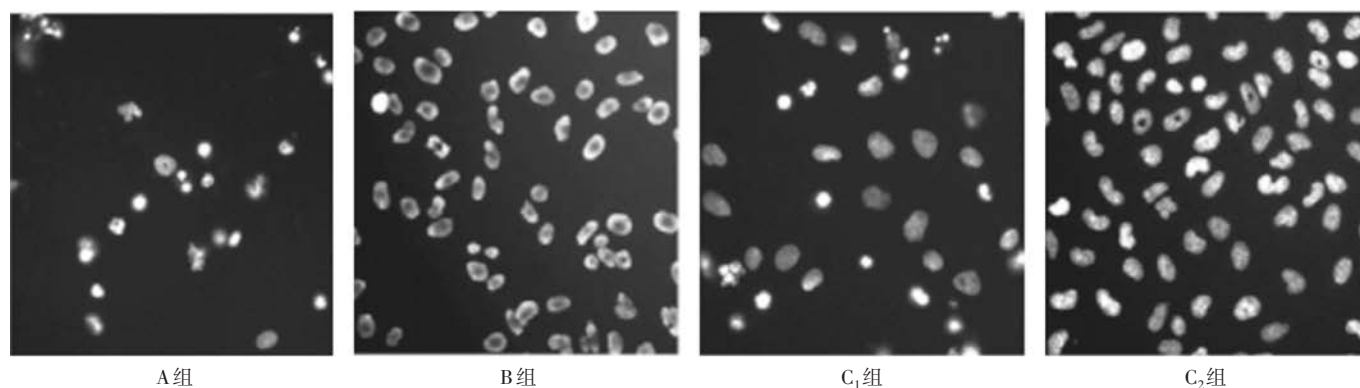


图2 大豆皂苷Bb对牙槽骨成骨细胞菌落的影响(结晶紫染色, × 200)

Fig. 2 Effect of soyasaponin Bb on the colony of alveolar osteoblasts (crystal violet staining, × 200)

### 2.2 对牙槽骨成骨细胞菌落数的影响

与A组比较,B组、C<sub>1</sub>组、C<sub>2</sub>组菌落数均明显升高( $P < 0.05$ ),且呈剂量依赖性。与B组比较,C<sub>1</sub>组菌落数明显降低( $P < 0.05$ ),C<sub>2</sub>组菌落数无明显变化( $P > 0.05$ )。详见表1和图2。

### 2.3 对MEK,ERK mRNA和蛋白表达水平的影响

与A组比较,B组、C<sub>1</sub>组、C<sub>2</sub>组牙槽骨成骨细胞MEK,ERK mRNA和蛋白表达水平均明显升高( $P < 0.05$ ),且呈剂量依赖性。与B组比较,C<sub>1</sub>组牙槽骨成骨细胞MEK,ERK mRNA和蛋白表达水平均明显降低( $P < 0.05$ ),C<sub>2</sub>组牙槽骨成骨细胞MEK,ERK mRNA和蛋白表达水平均无明显变化( $P > 0.05$ )。详见表2和图3。

表2 大豆皂苷Bb对牙槽骨成骨细胞MEK,ERK mRNA和蛋白表达水平的影响( $\bar{X} \pm s, n = 6$ )

Tab. 2 Effect of soyasaponin Bb on the expression levels of MEK, ERK mRNA and protein of alveolar osteoblasts ( $\bar{X} \pm s, n = 6$ )

组别	MEK mRNA	ERK mRNA	MEK / GAPDH	ERK / GAPDH
A组	1.63 ± 0.59	1.29 ± 0.39	0.35 ± 0.06	0.29 ± 0.04
B组	4.52 ± 0.49 <sup>a</sup>	4.51 ± 0.46 <sup>a</sup>	1.13 ± 0.03 <sup>a</sup>	1.19 ± 0.05 <sup>a</sup>
C <sub>1</sub> 组	3.52 ± 0.45 <sup>ab</sup>	3.65 ± 0.33 <sup>ab</sup>	0.79 ± 0.05 <sup>ab</sup>	0.83 ± 0.04 <sup>ab</sup>
C <sub>2</sub> 组	4.49 ± 0.47 <sup>ac</sup>	4.53 ± 0.42 <sup>ac</sup>	1.16 ± 0.05 <sup>ac</sup>	1.20 ± 0.07 <sup>ac</sup>
F值	37.163	46.662	36.017	18.859
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

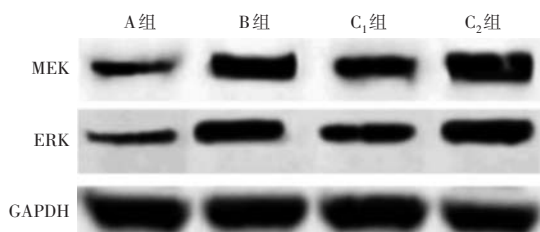


图3 大豆皂苷Bb对牙槽骨成骨细胞MEK,ERK蛋白表达水平的影响

Fig. 3 Effect of soyasaponin Bb on the expression levels of MEK and ERK protein of alveolar osteoblasts

## 3 讨论

### 3.1 大豆皂苷Bb对牙槽骨成骨细胞增殖、凋亡的影响

本研究结果显示,与A组比较,B组、C<sub>1</sub>组、C<sub>2</sub>组OD、细胞存活率、菌落数均明显升高,细胞凋亡率均明显降低;且随着大豆皂苷Bb剂量的增加,各组OD、细胞存活率、菌落数均逐渐升高,细胞凋亡率均逐渐降低,表明大豆皂苷Bb能促进牙槽骨成骨细胞增殖,抑制凋亡。绝经后妇女牙周炎牙槽骨丢失由口腔不良微生物和体内雌激素降低综合导致,治疗方法为消除炎症因素并提高体内雌激素水平。一项大鼠实验表明,大豆皂苷Bb为具有骨骼保护作用的天然抗氧化剂,并具有雌激素效应。本研究结果表明,12 mg / kg和24 mg / kg的大豆皂苷Bb可明显减少牙槽骨丢失,减少TRAP阳性破骨细胞和炎症细胞计数,同时增加成骨细胞计数<sup>[11]</sup>。此外,大豆皂苷Bb通过升高骨成型蛋白4(BMP - 4)水平而诱导成骨细胞活性增加,还通过降低胱天蛋白酶3(caspase - 3)和增加B淋巴细胞瘤-2基因(bcl - 2)的表达而抑制成骨细胞凋亡<sup>[11 - 12]</sup>。在严重炎症的骨质疏松模型大鼠中,大豆皂苷Bb以2.5 ~ 15.0 mg / kg的剂量有效预防炎症和骨破坏<sup>[13]</sup>。除抗炎外,大豆皂苷Bb还通过抑制TRAP阳性破骨细胞的形成而具有抗破骨活性<sup>[14]</sup>,且可增加骨质疏松模型小鼠的骨矿物质密度。

### 3.2 大豆皂苷Bb对牙槽骨成骨细胞的增殖、凋亡机制

大豆皂苷Bb的骨保护作用可能是通过上调诱导成骨作用下核因子- $\kappa$ B(NF -  $\kappa$ B)受体激活剂(RANKL),I型胶原蛋白和骨保护素的表达而产生的<sup>[15]</sup>。骨形成的过程与成骨细胞的初始生存能力,碱性磷酸酶(ALP)活性和胶原蛋白含量增加,细胞外基质的发育和成熟及最终矿化密切相关<sup>[16]</sup>。ALP和I型胶原蛋白的活性是成骨细胞表型的早期分化标志,对调节细胞成熟和矿化非常重要<sup>[17]</sup>。大豆皂苷Bb可能通过调节ALP和I型胶原蛋白的活性,显著促进成骨细胞的增殖。MEK / ERK信号通路是有丝分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)

级联的原型,在成骨细胞的生长、分化和成熟等方面起重要作用<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,与A组比较,B组、C<sub>1</sub>组、C<sub>2</sub>组牙槽骨成骨细胞MEK,ERK mRNA和蛋白表达水平均明显升高( $P < 0.05$ );且随着大豆皂苷Bb剂量的增加,各组牙槽骨成骨细胞MEK,ERK mRNA和蛋白表达水平均逐渐升高( $P < 0.05$ ),表明大豆皂苷Bb促进牙槽骨成骨细胞MEK,ERK mRNA和蛋白表达水平,激活MEK/ERK信号通路传导,可磷酸化激活MEK及ERK1/2,最终导致下游事件和细胞功能发生变化,参与牙槽骨成骨细胞分化和骨再生。使用U0126抑制剂阻断MEK/ERK信号传导会明显降低成骨细胞ALP活性和骨钙蛋白(OCN)、矮小相关转录因子2(Runx2)、BMP等成骨相关基因的表达,进而抑制成骨细胞的增殖<sup>[19-20]</sup>。本研究中未探讨大豆皂苷Bb对牙槽骨成骨细胞Runx2,OCN,BMP表达的影响,未证实成骨细胞通过MEK/ERK信号通路产生后续作用,在后续研究中将设置对应敲除/抑制模型进行深入研究。

#### 参考文献

- [1] ASPRAY TJ, HILL TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton[J]. Subcell Biochem, 2019, 91: 453 - 476.
- [2] DEL - VALLE M, LINS E, ANA P. Assessment of simulated osteoporosis in alveolar bone using optical coherence tomography[J]. J Biophotonics, 2019, 12(12): e201900171.
- [3] ARIOKA M, ZHANG X, LI Z, et al. Osteoporotic Changes in the Periodontium Impair Alveolar Bone Healing [J]. J Dent Res, 2019, 98(4): 450 - 458.
- [4] SHAH FA, SAYARDOUST S, THOMSEN P, et al. Extracellular matrix composition during bone regeneration in the human dental alveolar socket[J]. Bone, 2019, 127: 244 - 249.
- [5] WEIN M, HUELTER - HASSLER D, NELSON K, et al. Differential osteopontin expression in human osteoblasts derived from iliac crest and alveolar bone and its role in early stages of angiogenesis[J]. J Bone Miner Metab, 2019, 37(1): 105 - 117.
- [6] CHOI CW, CHOI SW, KIM HJ, et al. Germinated soy germ with increased soyasaponin Ab improves BMP - 2 - induced bone formation and protects against *in vivo* bone loss in osteoporosis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12970.
- [7] NAKAI S, FUJITA M, KAMEI Y. Health Promotion Effects of Soy Isoflavones[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2020, 66(6): 502 - 507.
- [8] KIM SH, YUK HJ, RYU HW, et al. Biofunctional soyasaponin Bb in peanut (*Arachis hypogaea* L.) sprouts enhances bone morphogenetic protein - 2 - dependent osteogenic differentiation via activation of runt - related transcription factor 2 in C2C12 cells[J]. Phytother Res, 2019, 33(5): 1490 - 1500.
- [9] 宋京,任大鹏,颜世果,等. 细胞外信号调节蛋白激酶1/2在介导周期性牵张力对牙周膜细胞成骨分化中的作用[J]. 华西口腔医学杂志, 2017, 35(5): 520 - 526.
- [10] ZHU YT, AI RS, DING ZQ, et al. LncRNA - 01126 inhibits the migration of human periodontal ligament cells through MEK / ERK signaling pathway [J]. J Periodontal Res, 2020, 55(5): 631 - 641.
- [11] KIM SH, YUK HJ, RYU HW, et al. Biofunctional soyasaponin Bb in peanut (*Arachis hypogaea* L.) sprouts enhances bone morphogenetic protein - 2 - dependent osteogenic differentiation via activation of runt - related transcription factor 2 in C2C12 cells[J]. Phytother Res, 2019, 33(5): 1490 - 1500.
- [12] JEONG H, LEE J, KIM S, et al. Characterization of soybean germinated embryo extract as an estrogen receptor subtype - selective and tissue - specific modulator [J]. J Med Food, 2019, 22(2): 186 - 195.
- [13] TIAN J, WANG K, WANG X, et al. Soybean saponin modulates nutrient sensing pathways and metabolism in zebrafish [J]. Gen Comp Endocrinol, 2018, 257: 246 - 254.
- [14] ZHANG T, ZHONG S, LI T, et al. Saponins as modulators of nuclear receptors [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(1): 94 - 107.
- [15] JACOBSEN HJ, SAMUELSEN TA, GIRONA A, et al. Different enzyme incorporation strategies in Atlantic salmon diet containing soybean meal: Effects on feed quality, fish performance, nutrient digestibility and distal intestinal morphology [J]. Aquaculture, 2018, 491: 302 - 309.
- [16] RAIYAN S, RAHMAN MA, AL MAMUN MA, et al. Natural compounds from *Leea macrophylla* enhance phagocytosis and promote osteoblasts differentiation by alkaline phosphatase, type 1 collagen, and osteocalcin gene expression [J]. J Biomed Mater Res A, 2021, 109(7): 1113 - 1124.
- [17] DIEMAR SS, LYLLOFF L, RØNNE MS, et al. Reference intervals in Danish children and adolescents for bone turnover markers carboxy - terminal cross - linked telopeptide of type I collagen ( $\beta$  - CTX), pro - collagen type I N - terminal propeptide (PINP), osteocalcin (OC) and bone - specific alkaline phosphatase (bone ALP) [J]. Bone, 2021, 146: 115879.
- [18] KINSEY CG, CAMOLOTTO SA, BOESPFLUG AM, et al. Protective autophagy elicited by RAF  $\rightarrow$  MEK  $\rightarrow$  ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS - driven cancers [J]. Nat Med, 2019, 25(4): 620 - 627.
- [19] HUA F, LI CH, CHEN XG, et al. Daidzein exerts anticancer activity towards SKOV3 human ovarian cancer cells by inducing apoptosis and cell cycle arrest, and inhibiting the Raf / MEK / ERK cascade [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(6): 3485 - 3492.
- [20] CICCARELLI C, DI ROCCO A, GRAVINA GL, et al. Disruption of MEK / ERK / c - Myc signaling radiosensitizes prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(9): 1685 - 1699.

(收稿日期:2022 - 07 - 11;修回日期:2022 - 10 - 22)