

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.006

· 基础研究 ·

基于WGCNA揭示贝沙罗汀通过调控c-Myc通路抑制双打击淋巴瘤的机制

何田田¹, 李泓毅², 耿杰³, 侯传东², 张虹⁴, 张辉¹, 赵鹏⁵, 卢学春⁶, 贺培风⁵(1. 山西医科大学 医学科学院, 山西太原 030001; 2. 解放军医学院, 北京 100853; 3. 山西医科大学 基础医学院, 山西太原 030001; 4. 解放军总医院第二医学中心 呼吸与危重症医学科, 北京 100853; 5. 山西医科大学 管理学院, 山西太原 030001; 6. 解放军总医院第二医学中心 血液科, 北京 100853)

[摘要] **目的:** 基于加权基因共表达网络分析(WGCNA)探讨贝沙罗汀治疗双打击淋巴瘤(DHL)的分子机制, 为DHL治疗提供潜在靶点和实验依据。**方法:** 从基因表达综合数据库(GEO)下载GSE44164和GSE43677表达谱数据集, 筛选出差异表达基因(DEG)。采用WGCNA识别与DHL相关的基因模块, 构建蛋白质相互作用(PPI)网络以筛选关键基因。通过药物预测平台EpiMed进行关联分析以确定DHL的潜在靶向治疗药物。利用CCK-8法和WB法检测贝沙罗汀对DHL细胞增殖及关键蛋白表达的影响, 通过流式细胞术评估贝沙罗汀诱导细胞凋亡的效果。**结果:** WGCNA识别出与DHL高度相关的碧绿色模块, 在PPI网络中筛选出10个枢纽基因, 包括COL1A2、COL3A1、MMP2、COL5A2、DCN、BGN、FN1、MMP9、FBN1和LUM。药物关联分析确定贝沙罗汀为潜在治疗药物。体外实验显示, 贝沙罗汀显著抑制U2932细胞活力($P < 0.05$)、促进细胞凋亡($P < 0.001$)、下调细胞中c-Myc和COL1A2的表达(均 $P < 0.05$)。**结论:** 贝沙罗汀可能通过抑制c-Myc信号通路及调控细胞外基质相关基因发挥抗DHL作用, 其体内疗效及联合治疗潜力需进一步验证。

[关键词] 双打击淋巴瘤; 贝沙罗汀; 基于加权基因共表达网络分析; 生物标志物; 分子机制

[中图分类号] R730.4; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 07-0716-07

Mechanism of bexarotene in suppressing double hit lymphoma *via* modulation of the c-Myc pathway: Insights from WGCNA

HE Tiantian¹, LI Hongyi², GENG Jie³, HOU Chuandong², ZHANG Hong⁴, ZHANG Hui¹, ZHAO Peng⁵, LU Xuechun⁶, HE Peifeng⁵(1. Academy of Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; 3. School of Basic Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 4. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 5. School of Management, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 6. Department of Hematology, the Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the molecular mechanisms of bexarotene in treating double hit lymphoma (DHL) based on Weighted Gene Co-expression Network Analysis (WGCNA), thereby providing potential targets and experimental evidence for DHL treatment. **Methods:** The gene expression datasets GSE44164 and GSE43677 were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database, and differentially expressed genes (DEGs) were identified. WGCNA was employed to identify gene modules associated with DHL. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed to screen for key hub genes. Drug-gene association analysis was conducted using the EpiMed platform to identify potential targeted drugs for DHL. The effects of bexarotene on DHL cell proliferation and key protein expression were evaluated using the CCK-8 assay and Western blotting (WB), and its effects on cell apoptosis was evaluated using flow cytometry. **Results:** WGCNA identified a turquoise module highly associated with DHL, and 10 hub genes (COL1A2, COL3A1, MMP2, COL5A2, DCN, BGN, FN1, MMP9, FBN1, and LUM) were screened from the PPI network. Drug association analysis nominated bexarotene as a potential therapeutic agent. *In vitro* validation demonstrated that bexarotene significantly inhibited U2932 cell viability ($P < 0.05$), promoted cell apoptosis ($P < 0.001$), and downregulated c-Myc and COL1A2

[基金项目] 国家老年疾病临床医学研究中心多中心RCT临床研究项目(No. NCRCG-PLAGH-20230010); 军队后勤保健课题(No. 23BJZ25); 国家自然科学基金(No. 72474125)

[作者简介] 何田田(1998—), 女, 硕士生, 主要从事临床生物信息学研究

[通信作者] 贺培风, 卢学春(扫码获取作者联系方式)



expression ($P < 0.05$). **Conclusion:** Bexarotene may exert anti-DHL effects by suppressing the c-Myc signaling pathway and modulating extracellular matrix-related genes. Further studies are warranted to validate its *in vivo* efficacy and potential for combination therapy.

[Key words] double hit lymphoma (DHL); bexarotene; Weighted Gene Co-expression Network Analysis (WGCNA); biomarker; molecular mechanism

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(7): 716-722. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.006]

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 亚型, 约占成人 NHL 的 30%~40%^[1]。近年来, DLBCL 的发病率呈逐年上升趋势, 据 2020 年的统计数据显示, 全球新发病例达 54.4 万, 占有新发癌症病例的 2.8%, 病死人数高达 25.9 万^[2]。DLBCL 的预后与患者的临床分期、年龄、 β_2 微球蛋白、乳酸脱氢酶水平等基线特征有关, 而且 DLBCL 在表型和遗传上均具有高度异质性^[3]。若 Myc 和 BCL-2 或 BCL-6 基因发生重排, 则被称为双打击淋巴瘤 (double hit lymphoma, DHL), 这种重排通常会导致细胞增殖和凋亡调控的失衡, 进而促进肿瘤的发生和发展^[4-5]。DHL 与较差的总生存期和无病生存期有关, 其接受标准 R-CHOP 方案化疗的疗效更差, 生存期更短^[6]。此外, 常规的挽救性免疫化疗后, 自体造血干细胞和异基因造血干细胞移植方案的预后也不佳, 感染相关并发症发生率高, 导致移植后死亡率增加。因此, 开发新的治疗策略和筛选高特异性生物标志物对于 DHL 的筛查、诊疗和预后预测至关重要。贝沙罗汀 (bexarotene) 是一种选择性视黄酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 激动剂, 临床上已被广泛应用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤^[7]。研究^[8]表明, 贝沙罗汀通过多种途径抑制肿瘤细胞的增殖并诱导凋亡。然而, 贝沙罗汀在 DHL 中的作用及其分子机制尚未完全明了。采用加权基因共表达网络分析 (Weighted Gene Co-expression Network Analysis, WGCNA), 识别不同组织标本中表达模式相似的基因集群, 通过分析其表达特征, 揭示相关生物学途径和网络^[9]。本研究基于 WGCNA 剖析贝沙罗汀作用于 DHL 的分子机制, 挖掘其潜在作用靶点和信号通路, 为 DHL 的治疗提供潜在治疗靶标和理论依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源

从基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 下载 GSE44164 和 GSE43677 原始表达谱芯片数据。GSE44164 包含了 15 例 DHL 患者的数据, GSE43677 包含了 13 例正常扁桃体生发中心 B 细胞数据^[10]。

1.2 筛选差异表达基因 (differential expressed gene, DEG)

使用 R 语言处理并合并 GSE44164 和 GSE43677 数据集, 提取 DEG 的表达数据。DEG 筛选标准: $|\log FC| \geq 1$ 且 $P < 0.05$ 。基于 R 语言 pheatmap 包和 ggplot2 包, 使用火山图进行差异表达分析的可视化。为进一步揭示主要参与的生物学功能及信号通路, 通过 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 实现富集分析。

1.3 WGCNA 与 DHL 密切相关的共表达基因模块

使用“WGCNA”包对波动最大的前 25% 的差异基因进行分析。去除离群样本, 选取加权系数软阈值 β 并构建基因聚类树。将邻接矩阵转换为拓扑重叠矩阵 (topology overlap matrix, TOM) 来描述基因之间的关联度, 计算基因间的相异度 ($1 - \text{TOM}$), 每个模块基因数最少设定为 100, 采用动态剪切树法将表达相似的基因分配到同一模块中。计算每个模块的模块特征基因与临床表型的相关系数, 并计算每个模块中相关基因的基因显著性和基因模块成员值, 最后输出核心模块的基因散点图。

1.4 筛选 DHL 关键基因

将 WGCNA 网络中获得的正相关性最高的模块中的核心基因与 DEG 取交集获得 DHL 相关的关键基因, 并绘制韦恩图。将 DHL 相关的关键基因导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 构建蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 限定物种为“homo sapiens”, 再将获得的 PPI 导入 cytoscape3.9.1 软件中进行可视化。

1.5 基于 EpiMed 平台的 DHL 潜在治疗药物预测

将 DHL 相关的关键基因导入课题组前期自主研发的药物预测平台 EpiMed 进行疾病转录组与药物转录组的关联分析, 寻找对 DHL 具有有效治疗潜力的药物。

1.6 细胞及主要试剂

DHL 细胞 U2932 购自浙江美森细胞科技有限公司, 人正常 B 淋巴细胞 IM-9 购自广州科梵生物技术有限公司。RPMI 1640 培养基、胎牛血清 (FBS) 购自美国 Gibco 公司, 贝沙罗汀购自上海阿拉丁生化科技有限公司, CCK-8 试剂盒购自日本同仁化学公司, Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒购自上海七

海生物医药科技有限公司, BCL-2 抗体、c-Myc 抗体购自 Abcam 公司, I 型胶原蛋白 $\alpha 2$ 链 (type I clooagen $\alpha 2$ chain, COL1A2) 抗体、GAPDH 抗体购自艾比玛特生物医药(上海)有限公司, TBST 缓冲液、ECL 化学发光液购自北京索莱宝科技有限公司, SDS-PAGE 购自雅酶生物医学科技有限公司, 山羊抗兔/山羊抗鼠二抗购自中杉金桥公司, PVDF 膜购自 Millipore 公司。

1.7 细胞培养

DHL 细胞 U2932 和正常人 B 淋巴细胞 IM-9 均采用含有 10% 胎牛血清和 1% 青霉素/链霉素的 RPMI 1640 培养基, 于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养。定期观察细胞状态, 选取生长良好且细胞活力高于 90% 的细胞进行传代。传代时, 采用轻柔吹打方式混匀细胞悬液, 按约 1:2 的比例接种至含有新鲜培养基的培养瓶中, 继续培养。选取处于对数生长期的细胞进行后续实验。

1.8 CCK-8 法检测 U2932 细胞的活力

将对数生长期 U2932 细胞计数后, 以 1×10^6 个/mL 的密度接种于 96 孔板中, 每组加入相应浓度 (5、10、20、40、80、100 $\mu\text{mol/L}$) 的贝沙罗汀。每组细胞设置 3 个复孔, 分别培养 24、48、72 h 后避光加入 10 μL CCK-8 试剂, 用酶标仪于 450 nm 波长处测定其光密度 (D) 值。按照公式“细胞活力 = $(D_{\text{实验组}} - D_{\text{空白孔}}) / (D_{\text{对照组}} - D_{\text{空白孔}}) \times 100\%$ ”计算细胞的活力。

1.9 WB 法检测 U2932 细胞中 BCL-2、c-Myc 和 COL1A2 蛋白的表达水平

收集各组细胞并提取总蛋白, 经 10% SDS-PAGE 凝胶电泳湿转法, 将蛋白质转印至 PVDF 膜上, 分别经 5% 脱脂奶粉封闭 60 min, 在 BCL-2 (1:1 000 稀释)、c-Myc (1:1 000 稀释) 和 COL1A2 (1:1 000 稀释) 一抗中 4 °C 处理过夜。次日, TBST 洗涤 3 次 (8 min/次), 在山羊抗兔或山羊抗鼠二抗 (1:5 000 稀释) 中, 室温下作用 2 h。TBST 洗涤 3 次后, 采用 ECL 化学发光法成像, 以 Image J 软件分析蛋白质条带的灰度值。

1.10 流式细胞术检测 U2932 细胞的凋亡水平

收集处于对数生长期且细胞汇合度达到 80% 以上的 U2932 细胞至 15 mL 离心管, 以 $500 \times g$ 离心 5 min, 用预冷的 PBS 重悬并计数 (细胞数量不少于 10^5 个), 再次 $500 \times g$ 离心 5 min 后, 以 400 mL 结合缓冲液重悬细胞, 加入 5 mL Annexin V-FITC 混匀, 室温下避光处理 15 min, 再加入 10 mL PI 染色液混匀, 冰浴、避光作用 5 min 后, 上机检测细胞的凋亡水平。

1.11 统计学处理

以上主要实验数据均独立重复 3 次。使用 GraphPad Prism8.0 软件进行数据分析, 符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间差异比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DEG 功能富集揭示 DHL 中免疫调控与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重构的关键通路

从 GSE44164 数据集中筛选出 831 个 DEG, 其中上调基因 514 个, 下调基因 317 个 (图 1A)。对上述基因进行 GO 分析揭示了与免疫功能、ECM, 以及受体信号转导密切相关的高度富集的关键生物过程 (图 1B)。KEGG 通路分析进一步强调了这些基因在各种信号通路中的重要性, 尤其是那些参与炎症、细胞黏附和免疫反应的通路, 如“补体和凝血级联信号通路”和“吞噬体信号通路” (图 1C)。

2.2 WGCNA 揭示与 DHL 密切相关的共表达基因模块

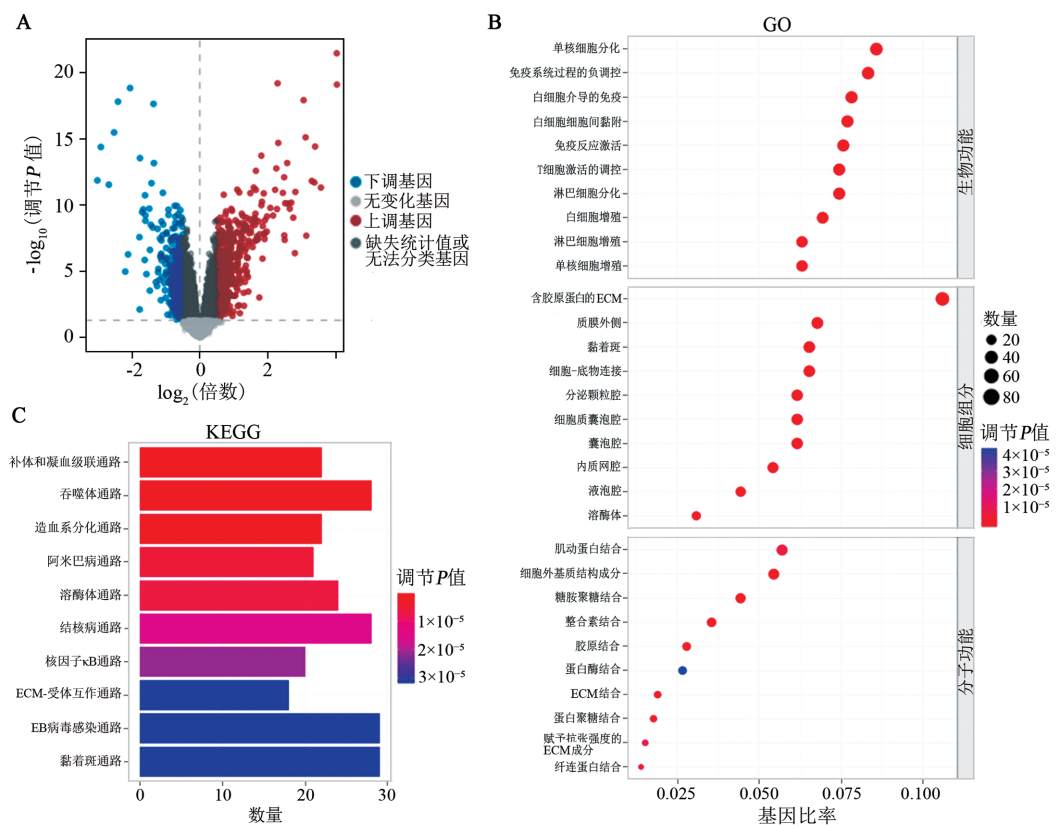
使用“WGCNA”包对样本进行聚类。基于无尺度网络的拟合度 0.9 确定软阈值为 12 时, 网络结点平均连接性较高 (图 2A)。通过动态树切割算法共得到 7 个模块, 其中碧绿色模块 ($r = 0.83$, $P = 5 \times 10^{-8}$) 与 DHL 的相关性最强, 包括 295 个核心基因 (图 2B)。

2.3 PPI 网络分析与 EpiMed 平台预测发现贝沙罗汀为 DHL 潜在靶向药物

碧绿色模块中的 295 个核心模块基因与 831 个 DEG 取交集共获得 DHL 相关的关键基因 244 个 (图 2C)。将上述基因导入 STRING 数据库构建 PPI 网络, 用 cytoHubba 插件计算 PPI 网络中的枢纽基因, 将排名前 10 的枢纽基因认为是 DHL 相关的疾病特征基因 (图 2D)。将 DHL 相关的 244 个关键基因导入课题组前期自主研发的药物预测平台 EpiMed 进行疾病转录组与药物转录组的关联分析, 共预测得到 178 种药物, 筛选条件为: 排除化疗药物、抗精神类药物以及 I 类致癌物等, 相关度 (R^2) < -0.1 , 错误发现率 (false discovery rate, FDR) < 0.001 , $P < 0.05$ 且升序排列。最终, 根据 R^2 以及前期文献调研结果选择贝沙罗汀作为 DHL 潜在治疗药物 (表 1)。

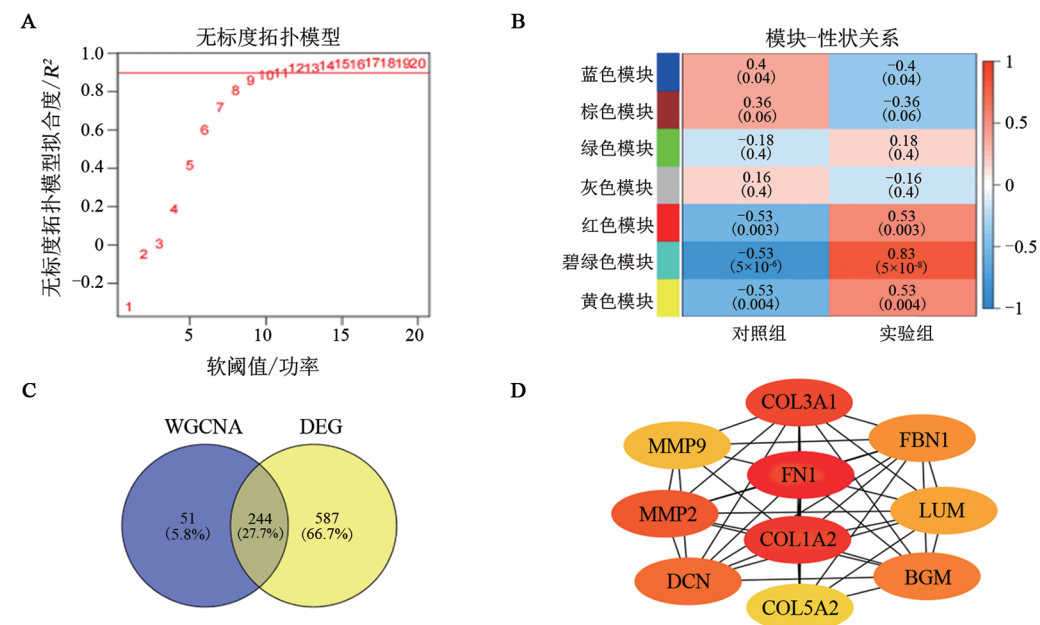
2.4 贝沙罗汀显著降低 U2932 细胞活力

用 5、10、20、40、80、100 $\mu\text{mol/L}$ 贝沙罗汀处理 U2932 细胞 24、48、72 h 后, CCK-8 法检测结果 (图 3A) 显示, U2932 细胞活力以剂量依赖性方式显著降低。用 20 $\mu\text{mol/L}$ 贝沙罗汀处理 48 h 和 72 h 后, 抑制作用更加明显, 细胞活力均显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。基于上述结果, 后续实验选择 20 $\mu\text{mol/L}$ 贝沙罗汀。



A:DEG 的火山图;B:GO 富集分析筛选出排名靠前的富集生物过程、细胞组分和分子功能基因类别(每个圆圈的大小对应基因计数多少,颜色表示 q 值,红色表示意义较高);C:KEGG 通路富集分析与与 DEG 相关的重要通路[条形图:富集基因的数量(x 轴)和 q 值(颜色渐变),红色:高度显著的通路]。

图1 关键通路和分子功能的 DEG 和富集分析



A:无标度拓扑模型拟合(y 轴)与软阈值功率(x 轴)的函数关系;B:模块-性状关系的热图,显示已识别的基因模块与临床性状之间的相关性;C:维恩图显示来自碧绿色模块的 295 个核心基因与 DHL 中 831 个 DEG 的交集;D:PPI 网络,使用 cytoHubba 插件从 244 个关键基因中鉴定出前 10 个枢纽基因,其节点颜色强度与枢纽重要性相对应(红色:最高等级,黄色:较低等级)。

图2 DLBCL 样本的 WGCNA 分析及 DHL 中枢纽基因鉴定和药物预测

表1 EpiMed平台药物预测结果

药物名称	R^2	FDR	P	相关枢纽基因
地塞米松	-0.108035276825086	$1.27703247729579 \times 10^{-66}$	$2.00937792879252 \times 10^{-69}$	COL1A2, DCN, COL5A2
骨化三醇	-0.00965272277821777	$1.42452606906884 \times 10^{-66}$	$2.25769775153434 \times 10^{-69}$	COL1A2
氢化可的松	-0.235095221520561	$6.88216719572868 \times 10^{-63}$	$1.33399665154825 \times 10^{-65}$	LUM, DCN, COL5A2, COL1A2
紫杉醇	-0.342154287079054	$1.22940220470817 \times 10^{-60}$	$2.8595964808956 \times 10^{-63}$	DCN
吡嗪酰胺	-0.575730092508616	$3.75462865415363 \times 10^{-59}$	$9.88916376800931 \times 10^{-62}$	COL1A2
贝沙罗汀	-0.415624281821465	$2.72831661638404 \times 10^{-57}$	$8.15035749216248 \times 10^{-60}$	COL5A2, COL1A2, DCN, COL3A1
顺铂	-0.365876612059951	$5.14287751920378 \times 10^{-56}$	$1.65362065631609 \times 10^{-58}$	COL1A2, COL5A2
雌二醇	-0.248348898520935	$8.34721731714416 \times 10^{-53}$	$3.30256819420896 \times 10^{-55}$	DCN, COL5A2, LUM, COL1A2
阿那曲唑	-0.0124839948783611	$2.60085244049291 \times 10^{-52}$	$1.06461053787393 \times 10^{-54}$	LUM, COL1A2
叶酸	-0.20779999143799	$1.48475362615427 \times 10^{-50}$	$6.80551579989528 \times 10^{-53}$	无

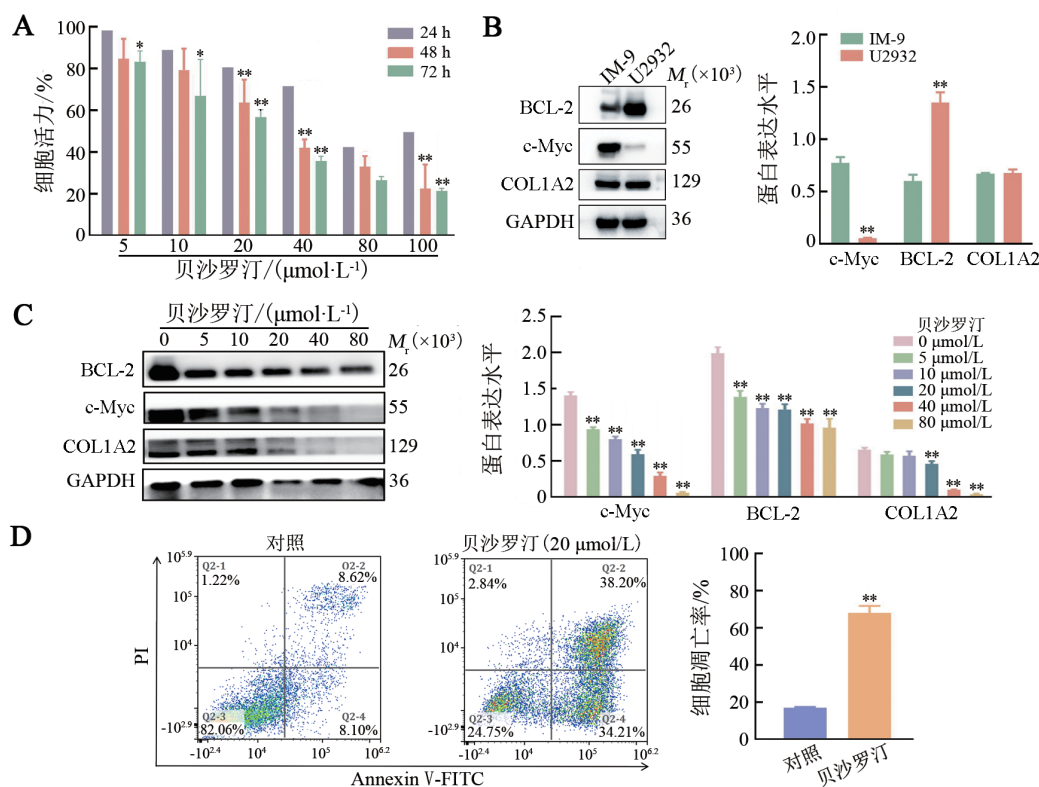
2.5 贝沙罗汀对U2932细胞蛋白表达的影响

WB法检测结果(图3B)显示,IM-9和U2932细胞均表达BCL-2、c-Myc和COL1A2蛋白,但是BCL-2和c-Myc蛋白表达水平具有统计学差异(均 $P < 0.01$)。经不同浓度贝沙罗汀处理后,U2932细胞中BCL-2、c-Myc和COL1A2蛋白表达水平均显著下调(均 $P < 0.01$)。贝沙罗汀对U2932细胞中COL1A2的表达呈现出剂量依赖性抑制作用,随着贝沙罗汀浓度的增加,COL1A2表达水平逐渐降低,尤其是在高于20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下的抑制效果尤为明显(图3C,均 $P < 0.01$)。结果表明,贝沙罗汀可能通过下调c-Myc

的表达来诱导细胞凋亡,同时通过抑制COL1A2等ECM相关蛋白的表达干扰肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME),从而在分子水平上发挥其对DHL细胞的抗肿瘤作用。

2.6 贝沙罗汀显著促进U2932细胞凋亡

流式细胞术检测结果(图3D)表明,与对照组相比,贝沙罗汀组存活细胞比例显著减少(由82.06%降至24.75%),同时早期和晚期凋亡细胞比例显著增加。细胞凋亡率由对照组的(17.01 $\pm$ 0.45)%增加至贝沙罗汀组的(68.14 $\pm$ 3.14)%,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。结果表明,贝沙罗汀能够有效诱导DHL细胞凋亡。



A: CCK-8法检测U2932细胞的活力; B: WB法检测IM-9和U2932细胞中BCL-2、c-Myc和COL1A2蛋白表达差异; C: WB法检测不同浓度贝沙罗汀对U2932细胞BCL-2、c-Myc和COL1A2蛋白表达的影响; D: 流式细胞术检测U2932细胞的凋亡水平。与24 h时或IM-9细胞组或0 $\mu\text{mol/L}$ 组或对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图3 不同浓度贝沙罗汀对U2932细胞活力、BCL-2、c-Myc和COL1A2及凋亡的影响

3 讨论

本研究利用 WGCNA 探讨了贝沙罗汀治疗 DHL 的潜在分子机制,揭示了与 DHL 密切相关的关键基因和信号通路。DHL 因其高度异质性和不良预后,一直是淋巴瘤治疗领域的一大挑战。贝沙罗汀是一种类维生素 A 激动剂,主要通过选择性激活视黄酸类 X 受体发挥作用,这种激活作用可以与多种受体(如维 A 酸受体 RAR、维生素 D 受体、甲状腺素受体,以及过氧化物酶体增生物激活受体 PPAR)形成异二聚体,进而控制基因表达、细胞分化和增殖。在治疗方面,贝沙罗汀主要用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤,包括早期和晚期难治性病例^[11]。研究^[12]表明,贝沙罗汀能够通过激活 RXR,调节与细胞凋亡和增殖相关的基因表达,从而诱导皮肤 T 细胞淋巴瘤细胞的凋亡,并抑制其增殖。RXR 激活能够影响 TME 中的炎症因子水平,减轻炎症反应并改善患者的皮肤症状。同时它能够抑制某些肿瘤细胞的生长,并在动物模型中诱导乳腺肿瘤消退^[13]。贝沙罗汀也正在研究用于治疗其他类型的肿瘤,如卵巢癌、肺癌等^[14]。在肺癌中,贝沙罗汀通过 slc10a2/PPAR γ /PTEN/mTOR 信号通路抑制非小细胞肺癌细胞的活力^[15];在卵巢癌中,贝沙罗汀通过 caspase-4/gasdermin E 介导的细胞焦亡诱导卵巢癌细胞死亡^[16]。此外,贝沙罗汀与化疗药物联合使用表现出协同效应,如与顺铂联用时能够显著增强对卵巢癌细胞的细胞毒性。尽管贝沙罗汀在其他肿瘤类型中已被证明具有抗增殖、诱导凋亡和调节 TME 的作用,其在 DHL 中的具体作用及潜在的分子机制仍有待进一步探索。

通过 WGCNA 发现,碧绿色模块与 DHL 的临床特征具有显著的相关性。本研究在该模块中识别出多个关键基因,包括 COL1A2、FN1、MMP2 等,这些基因在 ECM 重塑、细胞增殖及迁移等生物学过程中扮演着重要角色。FN1 基因编码的纤维连接蛋白在细胞黏附、迁移、增殖及 ECM 的形成中发挥作用。研究^[17]表明, FN1 在 DBHSA1/BUD13 的调控下介导 DLBCL 细胞的增殖、迁移和侵袭。MMP2 和 MMP9 是多种肿瘤的重要预后因素,通过促进肿瘤细胞、增殖和血管生成,加速肿瘤细胞的侵袭和转移^[18-19]。COL1A2、COL3A1 及 COL5A2 属于 ECM 胶原蛋白编码基因,与 ECM 受体信号通路相关。既往研究^[20-21]表明,ECM 降解或者刚度的改变是肿瘤的驱动因素,在肿瘤形成过程中,肿瘤细胞与 TME 之间的相互作用常常导致 ECM 的硬化,这会引起异常的机械转导,进而促进恶性转化。而 DCN 作为 ECM 的重要组成部分,是一种富含亮氨酸的小蛋白多糖,参与控制肿瘤

发生^[22-23]。BCN 在多种类型实体瘤组织中表达上调,与肿瘤的侵袭性生长和转移有关^[24]。FBN1 在 TME 中发挥作用,影响肿瘤中的细胞增殖、黏附、转移和免疫细胞浸润^[25]。此外,研究^[26]表明,高 LUM 表达与乳腺癌和胰腺癌的不良预后有关,LUM 可能在几种类型的肿瘤中表现为癌基因或抑癌基因,具体取决于细胞环境。基于这些核心基因的 PPI 网络分析,本研究进一步揭示了贝沙罗汀可能通过调控这些基因抑制肿瘤细胞的增殖与迁移。

本研究实验结果进一步验证了贝沙罗汀在 DHL 细胞 U2932 中的作用,表明 20 μ mol/L 贝沙罗汀能够显著抑制细胞活力,并呈现剂量依赖性。WB 法检测结果显示,贝沙罗汀显著下调 U2932 细胞 c-Myc 和 COL1A2 蛋白的表达,表明其可能通过抑制 c-Myc 途径及 ECM 相关基因的表达发挥抗肿瘤作用。流式细胞术检测结果表明,与对照组相比,贝沙罗汀对 U2932 细胞具有显著的促凋亡作用,这与 WB 法的结果一致。

综上所述,本研究深入揭示了贝沙罗汀在 DHL 治疗中的潜在分子机制,并为该疾病的靶向治疗提供了新的思路。然而,本研究存在一定局限性:尽管通过转录组数据分析和体外实验初步验证了贝沙罗汀的作用机制,但尚未在体内模型中进一步验证其疗效;同时,贝沙罗汀对其他 DHL 亚型可能产生的影响尚未明确,仍需更多的研究深入探索。未来研究可以进行体内实验,全面评估贝沙罗汀针对 DHL 的临床治疗潜力,且应着力于探讨其在联合疗法中的应用价值。期待这些后续研究能够为 DHL 临床治疗策略的开发提供有力的依据,以提高患者生存率与生活质量。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参考文献]

- [1] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(10): 724-726. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.10.024.
- [2] 赵倩, 严香, 张雅月. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的中医研究现状与思考[J]. 河北中医, 2023, 45(7): 1218-1222. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2023.07.038.
- [3] DLOUHY I, KARUBE K, ENJUANES A, *et al.* Revised International Prognostic Index and genetic alterations are associated with early failure to R-CHOP in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Br J Haematol, 2022, 196(3): 589-598. DOI:10.1111/bjh.17858.
- [4] RIEDELL P A, SMITH S M. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment[J]. Cancer, 2018, 124(24): 4622-4632. DOI:10.1002/cncr.31646.

- [5] ZHANG J C, ZHOU S, JIANG S S, *et al.* Imatinib mesylate reduces c-MYC expression in double-hit lymphoma cells by suppressing inducible cytidine deaminase[J/OL]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(9): 426[2024-10-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11413099/>. DOI:10.1007/s00432-024-05939-4.
- [6] 钟幸, 余娜莎, 刘志良, 等. “双表达”与“双打击”淋巴瘤临床特征、生存及预后因素分析[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(1): 150-153.
- [7] ROUANET J, JOULIE I, LAMBERT C, *et al.* Real-life use of bexarotene for T-cell cutaneous lymphoma management: efficacy and tolerance with low doses[J/OL]. *Acta Derm Venereol*, 2022, 102: adv00746[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35312021/>. DOI:10.2340/actadv.v102.718.
- [8] HACIOGLU C, KAR F, KACAR S, *et al.* Bexarotene inhibits cell proliferation by inducing oxidative stress, DNA damage and apoptosis via PPAR γ /NF- κ B signaling pathway in C6 glioma cells[J/OL]. *Med Oncol*, 2021, 38(3): 31[2024-10-01]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s121032-021-01476-z>. DOI:10.1007/s12032-021-01476-z.
- [9] LANGFELDER P, HORVATH S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis[J/OL]. *BMC Bioinformatics*, 2008, 9: 559 [2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19114008/>. DOI: 10.1186/1471-2105-9-559.
- [10] AUKEMA S M, KREUZ M, KOHLER C W, *et al.* Biological characterization of adult MYC-translocation-positive mature B-cell lymphomas other than molecular Burkitt lymphoma[J]. *Haematologica*, 2014, 99(4): 726-735. DOI:10.3324/haematol.2013.091827.
- [11] WONG S F. Oral bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(9): 1056-1065. DOI: 10.1177/106002800103500903.
- [12] TANITA K, FUJIMURA T, SATO Y, *et al.* Bexarotene reduces production of CCL22 from tumor-associated macrophages in cutaneous T-cell lymphoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 907[2024-10-01]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00907>. DOI:10.3389/fonc.2019.00907.
- [13] WU K, ZHANG Y, XU X C, *et al.* The retinoid X receptor-selective retinoid, LGD1069, prevents the development of estrogen receptor-negative mammary tumors in transgenic mice[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(22): 6376-6380.
- [14] WANG J, LIANG Y, MENG Y, *et al.* Assessment of lncRNA biomarkers based on NETs for prognosis and therapeutic response in ovarian cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 13042[2024-06-11]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12000398/>. DOI:10.1038/s41598-025-97548-5.
- [15] AI X H, MAO F, SHEN S P, *et al.* Bexarotene inhibits the viability of non-small cell lung cancer cells via slc10a2/PPAR γ /PTEN/mTOR signaling pathway[J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 407 [2024-10-01]. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4224-x>. DOI: 10.1186/s12885-018-4224-x.
- [16] KOBAYASHI T, MITSUHASHI A, PIAO H Y, *et al.* Bexarotene-induced cell death in ovarian cancer cells through Caspase-4-gasdermin E mediated pyroptosis[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11123[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35778597/>. DOI:10.1038/s41598-022-15348-7.
- [17] SONG Y P, GAO F, PENG Y, *et al.* Long non-coding RNA DBH-AS1 promotes cancer progression in diffuse large B-cell lymphoma by targeting FN1 via RNA-binding protein BUD13[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(6): 1331-1340. DOI:10.1002/cbin.11327.
- [18] RAEESZADEH-SARMAZDEH M, DO L D, HRITZ B G. Metalloproteinases and their inhibitors: potential for the development of new therapeutics[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(5): 1313[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32466129/>. DOI:10.3390/cells9051313.
- [19] 王顺, 于佳琪, 胡月, 等. RGD修饰的肿瘤抑素19肽的合成与鉴定及其对肝癌SK-Hep-1细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(9): 849-856. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.002.
- [20] HUANG J C, ZHANG L L, WAN D L, *et al.* Extracellular matrix and its therapeutic potential for cancer treatment[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 153[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888679/>. DOI:10.1038/s41392-021-00544-0.
- [21] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEI K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2782-2790. DOI:10.1002/jcb.27681.
- [22] NEILL T, SCHAEFER L, IOZZO R V. Decorin: a guardian from the matrix[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(2): 380-387. DOI:10.1016/j.ajpath.2012.04.029.
- [23] 杨轩, 顾炎. 肿瘤肺转移前微环境的研究进展及靶向治疗策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, 32(1): 85-93. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.012.
- [24] ZHAO S F, YIN X J, ZHAO W J, *et al.* Biglycan as a potential diagnostic and prognostic biomarker in multiple human cancers[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3): 1673-1682. DOI:10.3892/ol.2020.11266.
- [25] MAHDIZADEHI M, SAGHAEIAN JAZI M, MIR S M, *et al.* Role of fibrilins in human cancer: a narrative review[J/OL]. *Health Sci Rep*, 2023, 6(7): e1434[2024-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37469709/>. DOI:10.1002/hsr2.1434.
- [26] ZANG Y Q, DONG Q P, LU Y, *et al.* Lumican inhibits immune escape and carcinogenic pathways in colorectal adenocarcinoma[J]. *Aging*, 2021, 13(3): 4388-4408. DOI:10.18632/aging.202401.

[收稿日期] 2024-10-23

[修回日期] 2025-06-12

[本文编辑] 党瑞山