

华蟾素对多发性骨髓瘤的体内外抗肿瘤作用

胡中晓¹, 张玮光¹, 杨 箐¹, 黎陈铖¹, 王风楠¹, 刘细细¹, 田 芳^{1,2*}, 朱学军^{1,3*}

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学附属医院中心实验室, 江苏 南京 210029; 3. 南京中医药大学附属医院血液科, 江苏 南京 210029)

摘要: **目的** 探讨华蟾素对多发性骨髓瘤的体内外抗肿瘤作用机制。**方法** 采用 CCK-8 法检测华蟾素对多发性骨髓瘤细胞株 ARP-1、JJN3、CAG 的增殖抑制作用, DNA 梯状条带、Annexin V-FITC/PI 流式细胞术及 Caspase-3/8 活化水平对机制进行分析。尾静脉注射人源多发性骨髓瘤建立 NCG 小鼠多发性骨髓瘤模型, 进行生存分析、体质量监测、病理学与免疫学评估, 生物发光成像和流式细胞术评估华蟾素体内抗肿瘤效果。**结果** 华蟾素对 ARP-1、JJN3、CAG 细胞均有抑制作用, 其 IC₅₀ 值分别为 0.156、0.362、0.061 μg/mL, DNA 梯状条带增强, 凋亡细胞率升高, Caspase-3/8 表达激活。ARP-1、JJN3 细胞致病性更强, 接种后小鼠出现精神萎靡、脾脏增大和骨髓、外周血及淋巴结广泛浸润, 血清中检测出 M 蛋白条带等临床体征。华蟾素能延长多发性骨髓瘤小鼠生存期, 减缓体质量下降趋势, 并降低体内生物发光信号, 其抑瘤效果接近阳性对照硼替佐米。华蟾素能减少脾脏和骨髓中人源 hCD38⁺CD138⁺浆细胞比例, 抑制肿瘤细胞扩增和浸润。**结论** 华蟾素能通过诱导凋亡来抑制肿瘤进展, 效果与常规治疗相当, 具有潜在临床应用价值。

关键词: 华蟾素; 多发性骨髓瘤; 异种移植; NCG 小鼠

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1703-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.041

多发性骨髓瘤是血液系统第二常见的恶性肿瘤, 其特征是克隆浆细胞异常增殖, 产生单克隆免疫球蛋白, 导致终末器官损伤^[1-2]。近年来, 虽然新药物、新疗法的应用能提高多发性骨髓瘤患者生存率, 但耐药复发和治疗相关毒性反应仍是当前亟待解决的临床难题^[3-5]。构建稳定的人源化多发性骨髓瘤动物模型对研究至关重要, 本研究采用 NCG 小鼠, 经 CRISPR-Cas9 技术敲除 NOD/Nju 小鼠 *Prkdc*、*Il2rg* 基因, 致使 T、B、NK 细胞联合缺失, 其人源细胞植入成功率显著优于传统模型^[6]。

华蟾素是由中华大蟾蜍皮肤中提取成分制备的中药制剂, 具有抗肿瘤、免疫调节等活性^[7-8], 单用或联合化疗可治疗多种实体瘤, 并能诱导肿瘤细胞凋亡^[9-14]; 华蟾素单用对淋巴瘤的总有效率达 23.8%, 疾病控制率达 61.9%^[15]; 在 20 种肿瘤细胞株中, 多发性骨髓瘤对华蟾素主要活性成分蟾毒

灵及其衍生物 BF211 的增殖抑制敏感性最高, 机制涉及抑制 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路诱导细胞凋亡、Nrf2/HO-1 信号通路介导铁死亡^[16-17]; 华蟾素联合沙利度胺、地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效与含硼替佐米、地塞米松的方案相当, 并且不良反应更少^[18]。本研究创新性地利用 NCG 小鼠构建人源多发性骨髓瘤模型, 评估华蟾素疗效及其作用机制, 以期对相关治疗提供新依据。

1 材料

1.1 动物 NCG 雌性小鼠, 4~8 周龄, 体质量 18~22 g, 购自江苏集萃药康生物科技有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK(苏)2023-0009], 饲养于南京中医药大学附属江苏省中医院 SPF 级动物房 [实验动物使用许可证号 SYXK(苏)2022-0070], 提供定时光照和无菌饲料。本实验经南京中医药大学附属医院实验动物伦理委员会批准

收稿日期: 2025-05-21

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81673771, 81803942); 江苏省自然科学基金项目 (BK20210686, BK20231375)

作者简介: 胡中晓 (1990—), 女, 硕士在读, 从事中西医结合防治血液系统恶性肿瘤研究。E-mail: Huzx0918@163.com

* **通信作者:** 田 芳 (1986—), 女, 博士, 副研究员, 从事抗肿瘤药物研究。E-mail: tfgzyxh1986@njucm.edu.cn

朱学军 (1971—), 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事血液系统恶性肿瘤的中医药临床防治研究。E-mail: zhuxuejun@njucm.edu.cn

网络出版日期: 2025-10-24

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/31.1368.r.20251024.1430.004>

(伦理审批号 2019DW-23-01)。

1.2 细胞 人来源 ARP-1、CAG、JJN3 细胞,均由江苏省中医院血液科实验室提供并常规保存。

1.3 试剂与药物 华蟾素注射液(安徽华润金蟾药业股份有限公司,5 mL/支×10支,国药准字 Z34020273);注射用硼替佐米(意大利 BSP Pharmaceuticals 公司,3.5 mg/瓶,国药准字 J20171067)。Wright-Giemsa 染色液(珠海贝索生物科技有限公司);CD138-FITC、CD45-perCP、CD38-PE 流式抗体(美国 BD 公司);Luc-IRES 慢病毒、聚凝胺 polybrene(上海吉凯基因化学有限公司,货号 Luc-IRES-lv、REVG0001)。

1.4 仪器 流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司);PN1210 免疫固定电泳仪(法国 SEBIA 公司)。

2 方法

2.1 细胞培养 ARP-1、CAG、JJN3 细胞采用含 10% 热灭活胎牛血清的 RPMI-1640 培养基培养,再置于 37 ℃、5% CO₂ 恒温培养箱中维持生长。

2.2 荧光素酶稳定表达的 JJN3 细胞构建 采用含 Luciferase-IRES-PuroR 的慢病毒载体系统,将转移质粒 pLenti-Luc-IRES-Puro 与包装质粒 psPAX2 和包膜质粒 pMD2. G 共转染 293T 细胞,48 h 后收集上清,0.45 μm 微孔滤膜过滤,4 ℃、50 000×g 离心 2 h 浓缩,PBS 重悬,qPCR 法测定滴度。将对数生长期 JJN3 细胞接种于 24 孔板,经 retronectin 预包装后加入浓缩病毒、6 μg/mL Polybrene,1 000 r/min 离心 30 min 以促进吸附,37 ℃ 孵育过夜,感染 48 h 后加入 300 ng/mL Puromycin 进行药筛,持续 7 d,直至未感染对照组细胞完全死亡。采用有限稀释法挑选单克隆细胞并扩增培养,荧光素酶活性以 Bright-Glo™ 检测,相对光单位(RLU)以 BCA 法所测蛋白浓度进行标准化。

2.3 模型制备 小鼠随机分为对照组、ARP-1 组、CAG 组、JJN3 组,每组 3 只,尾静脉注射 ARP-1、CAG、JJN3 细胞,每只 5×10⁶ 个,对照组尾静脉注射等量 PBS,监测一般生活状态,采用 Kaplan-Meier 法分析生存时间,对病理学特征进行评价。

取若干小鼠,尾静脉接种 ARP-1、JJN3 细胞,每只 4×10⁶ 个,每组 4 只,28 d 后处死,取骨髓、脾脏、肝脏进行病理检测。

取 27 只小鼠,尾静脉接种 4×10⁶ 个 ARP-1 细胞,随机分为空白组、模型组、华蟾素组,每组 9 只,第 7 天开始华蟾素组腹腔注射 0.36 g/kg 华蟾素,每天 1 次,连续 14 d,其余各组腹腔注射等量

PBS,其间监测体质量及生存情况,第 28 天处死,取脾脏、骨髓进行流式分析。

取 15 只小鼠,尾静脉接种 4×10⁶ 个 JJN3 细胞,随机分为模型组、华蟾素组、硼替佐米组,每组 5 只,第 7 天开始华蟾素组腹腔注射 0.36 g/kg 相应药物,每天 1 次;硼替佐米组皮下注射 0.5 mg/kg 相应药物,每周 2 次;模型组腹腔注射等量 PBS,连续 14 d,其间每天观察一般状态及生存情况,采用小动物活体生物发光成像系统动态监测肿瘤生长,Living Image 4.0 软件进行分析。

2.4 CCK-8 法检测细胞活性 将处于对数生长期的 ARP-1、CAG、JJN3 细胞以 5×10⁴/孔密度接种于 96 孔板,每孔 100 μL,置于 37 ℃、5% CO₂ 培养箱中培养 24 h,待细胞贴壁或稳定悬浮后分别加入 0、0.09、0.18、0.36、0.72、1.44 μg/mL 华蟾素继续培养 24 h,每组设置 3 个复孔,弃去培养基,每孔加入 20 μL 含 10% CCK-8 试剂的培养基,继续孵育 2~3 h,在 450 nm 波长处检测光密度(OD),以对照组(0 μg/mL)为参照计算细胞存活率,公式为细胞存活率=(OD_{实验组}/OD_{对照组})×100%,采用 SPSS 22.0 软件计算 IC₅₀ 值。

2.5 DNA 提取与片段化分析 ARP-1 细胞分别经 0、0.09、0.18、0.36 μg/mL 华蟾素处理 24 h,收集 1 mL 密度为 2.1×10⁷/mL 的悬液,经裂解、乙醇沉淀、洗脱后获得 DNA 样品,采用超微量分光光度计检测浓度和纯度(OD_{260/280} 在 1.8~2.0 之间为合格),溶于 TE 缓冲液中,取适量,上样于含 0.5 μg/mL 溴化乙锭的 3% 琼脂糖凝胶,在 1×TAE 缓冲液中于 100 V 下电泳 30 min,采用紫外凝胶成像系统观察 DNA 条带,以期评估样品完整性及片段化情况。

2.6 细胞形态学分析 采集外周血、骨髓细胞(1 mL PBS 冲洗股骨获取,70 μm 滤网过滤)、脾细胞(1 mL PBS 中机械挤压,70 μm 滤网过滤)悬液各 10 μL,置于载玻片上推片成膜,自然干燥,采用 Wright-Giemsa 工作液与 PBS 按 1:1 比例配制的染色液覆盖血膜,室温染色约 15 min,蒸馏水轻柔冲洗残余染液,风干,在油镜下观察并记录细胞形态学变化。

2.7 流式细胞法检测细胞凋亡与 Caspase 活化 将对数生长期 ARP-1 细胞以 5×10⁵/mL 密度接种于 6 孔板,每孔 2 mL,置于 37 ℃、5% CO₂ 培养箱中培养 24 h,设置对照组和华蟾素注射液华蟾素低、中、高剂量组(0.045、0.09、0.18 μg/mL),对

照组加入 100 μL 培养基, 各给药组加入 100 μL 含相应质量浓度的华蟾素, 每组设置 3 个复孔, 培养 24 h, 收集 1 mL 细胞, PBS 洗涤 2 次后重悬于 500 μL 结合缓冲液中, 加入 Annexin V-FITC 和 PI, 室温避光孵育 15 min, 采用流式细胞仪检测凋亡率, 收集 1 mL 细胞, 样本经 BD Cytotfix 固定 15 min, PBS 缓冲液洗涤, BD Cytoperm 破膜 5 min, 加入 Caspase-3-FITC、Caspase-8-FITC 抗体, 室温避光孵育 15 min, PBS 洗涤后检测 Caspase 活化程度, 采用 FlowJo 10.9 软件进行分析。

2.8 流式细胞法检测免疫表型 取“2.6”项下外周血、骨髓细胞、脾细胞悬液各 50 μL , 脾细胞和骨髓细胞经纱网过滤后以 PBS 洗涤 2 次, 最终以 200 μL PBS 重悬并混匀, 每管加入 CD138-FITC、CD45-PerCP、CD38-PE 抗体各 5 μL , 充分涡旋混匀, 室温避光孵育 15 min, 外周血加入 1 mL 溶血素处理 1 min 以裂解红细胞, 1 800 r/min 离心 1 min, 弃去上清并混匀, 每管再加入 3 mL PBS, 1 800 r/min 离心 5 min, 弃去上清并涡旋混匀, 采用 Beckman Coulter NAVIOS 流式细胞仪采集数据, Kaluza 2.0 软件进行分析。

2.9 血清 M 蛋白检测 取 ARP-1 模型小鼠建模 28 d 后采集的血清, 琼脂糖凝胶电泳分离, 分别加入抗 IgG、IgA、IgM 及 κ 、 λ 轻链抗血清, 与相应蛋白结合形成抗原-抗体复合物, 电泳结束后胶片经固定液 (50% 甲醇+10% 冰醋酸) 固定 15 min, 采用试剂盒提供的洗脱液反复漂洗以去除未结合蛋白, 0.1% 氨基黑 (Amido Black 10B) 染色 15 min, 7% 冰醋酸脱色至背景清晰, 通过分析电泳迁移距离来确定单克隆成分, 对免疫球蛋白类别及轻链类型进行分型, 并进行影像采集。

2.10 统计学分析 通过 GraphPad Prism 10.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 若正态分布组间比较采用单因素方差分析, 否则采用非参数检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 华蟾素对多发性骨髓瘤细胞存活率和凋亡的影响 与对照组比较, 华蟾素组 ARP-1、JJN3、CAG 细胞存活率降低 ($P<0.01$), 并呈剂量依赖性, IC_{50} 值分别为 0.156、0.362、0.061 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 见图 1A~1C。与对照组比较, 华蟾素 0.09、0.18、0.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组 ARP-1 细胞可诱导出现 DNA 梯状条带, 并且强度随药物质量浓度升高逐渐增强, 见图 1D。与对照组比较, 华蟾素中、高剂量组 ARP-1

细胞凋亡比例升高 ($P<0.01$), 并呈剂量依赖性, 见图 1E~1F。与对照组比较, 华蟾素中、高剂量组活化型 Caspase-8、Caspase-3 阳性细胞比例升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), 见图 1G~1J。结果提示, 华蟾素可促进多发性骨髓瘤细胞凋亡并抑制其增殖。

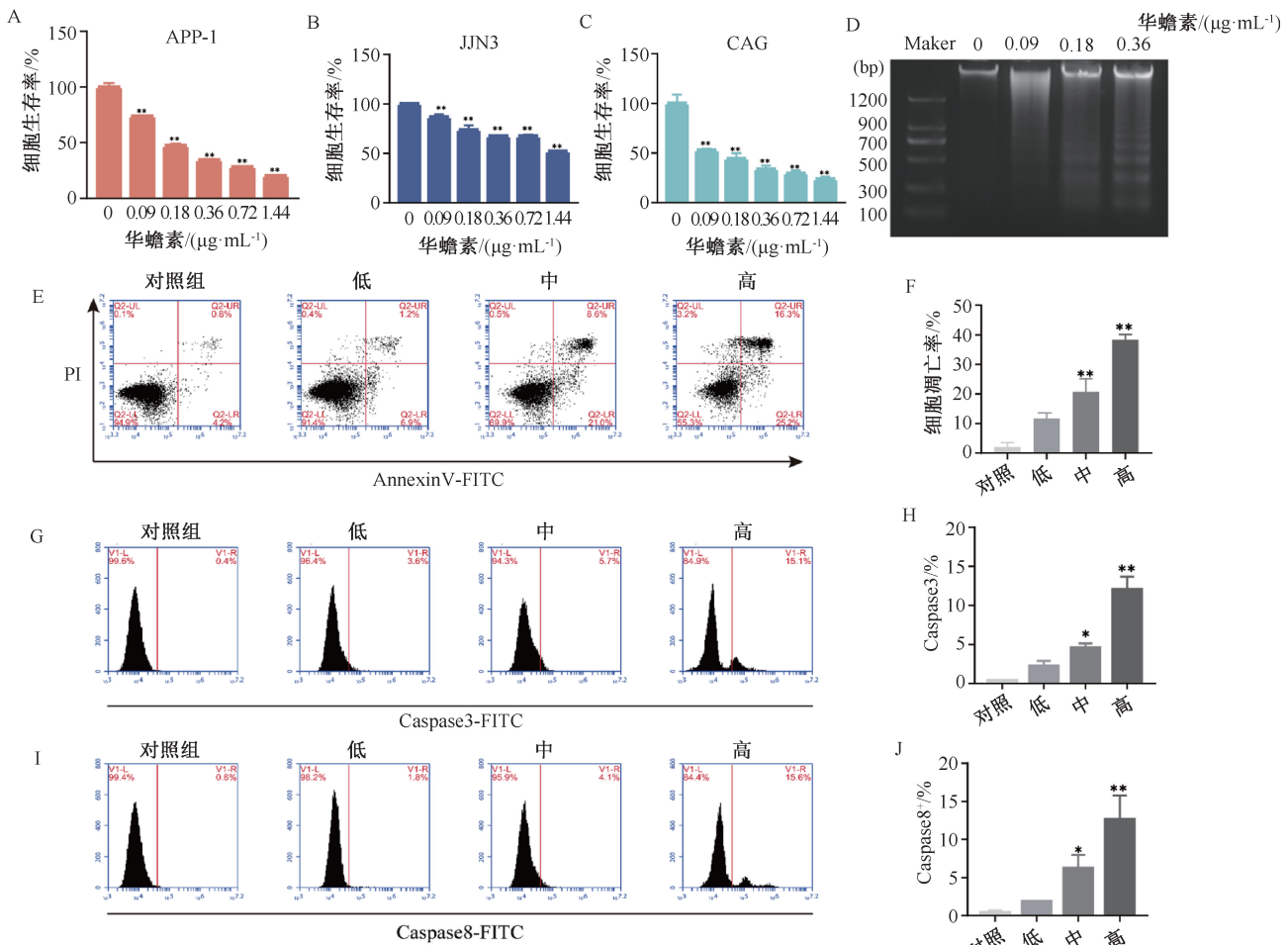
3.2 多发性骨髓瘤模型小鼠生存分析及病理特征 注射 ARP-1、JJN3、CAG 细胞的小鼠在 14~21 d 后出现精神萎靡、脱毛、体质量减轻等症状。CAG、ARP-1、JJN3 组小鼠平均生存时间分别缩短至 (36.6 ± 1.5)、(26.3 ± 1.5)、(44.0 ± 1.0) d, 见图 2A。ARP-1 组血清中出现清晰的 IgA- κ 型 M 蛋白条带, 见图 2B。与 PBS 组比较, ARP-1 组小鼠脾脏增大, 脾质量平均增加 1.8 倍 ($P<0.01$), 见图 2C。接种 ARP-1 小鼠的外周血、脾、骨髓组织中浸润了大量人源多发性骨髓瘤细胞, 表现出椭圆形、具有偏心核和明显核周淡染区、细胞质呈嗜碱性的典型多发性骨髓瘤形态特征, 见图 2D。接种 JJN3 细胞小鼠的骨髓和外周血组织也发现核不规则的浆细胞, 淋巴结切片显示浆细胞的浸润, 见图 2E。结果提示, 多发性骨髓瘤细胞不仅浸润骨髓, 还发生淋巴组织转移。

3.3 华蟾素对多发性骨髓瘤小鼠的抗肿瘤效果 与模型组比较, 华蟾素组小鼠在注射 ARP-1 细胞后第 15~20 天体质量下降趋势减缓, 见图 3A, 平均生存期延长 ($P<0.05$), 见图 3B。与模型组比较, 华蟾素组小鼠体内生物发光信号减弱 ($P<0.05$), 见图 3C~3D。结果提示, 肿瘤负荷明显下降, 其抑瘤效果接近阳性对照硼替佐米组。

3.4 华蟾素对多发性骨髓瘤小鼠抗肿瘤作用的影响 与模型组比较, 华蟾素组小鼠脾脏、骨髓中高表达人源 CD38⁺、CD138⁺ 细胞减少, 脾脏、骨髓中 hCD38⁺/hCD138⁺ 细胞比例降低 ($P<0.01$), 见图 4。结果提示, 华蟾素可抑制多发性骨髓瘤细胞在脾脏和骨髓中的积聚。另外, hCD138 表达存在差异, 反映浆细胞不同亚群或分化状态。

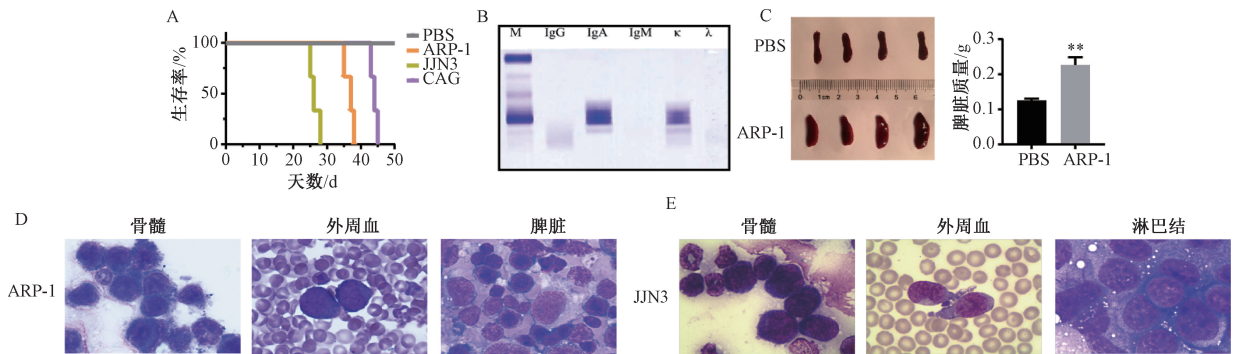
4 讨论

本研究成功构建基于 NCG 小鼠的人源多发性骨髓瘤异种移植模型, 并评估华蟾素体内外抗多发性骨髓瘤作用。结果显示, 华蟾素可有效抑制肿瘤增殖, 降低脾脏、骨髓中人源 CD38⁺、CD138⁺ 异常浆细胞数量。分子机制研究表明, 华蟾素可能通过协同激活外源性凋亡通路关键起始分子 Caspase-8 和凋亡效应分子 Caspase-3, 诱导内源性凋亡通



注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

图1 华蟾素对多发性骨髓瘤细胞体外活性及凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s$)



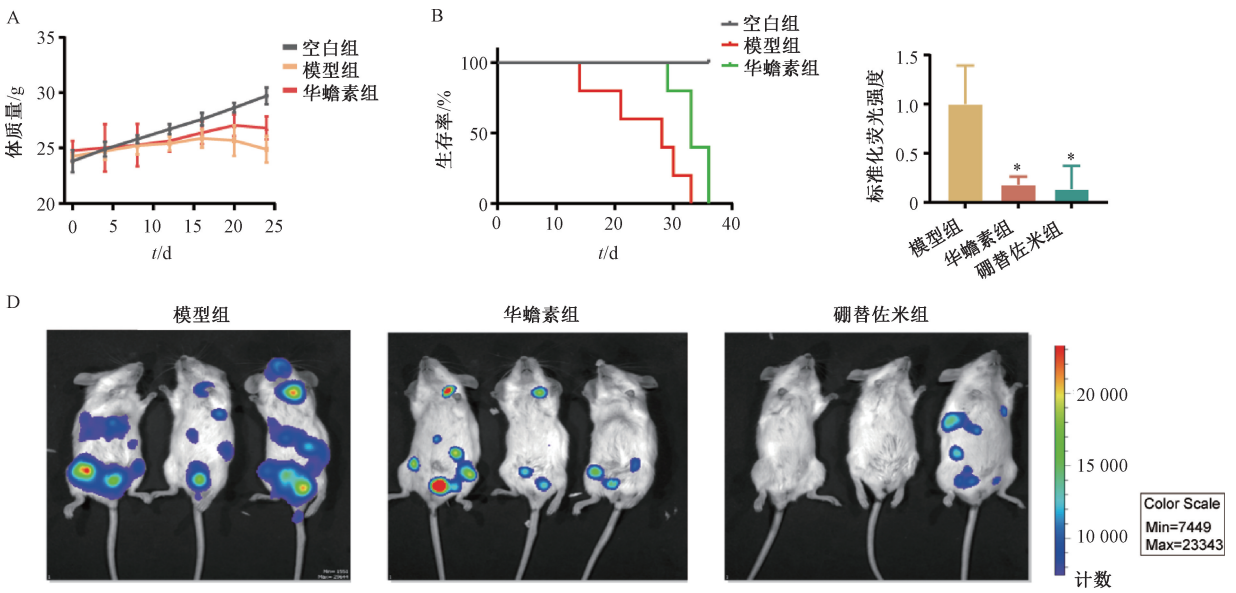
注：与PBS组比较，** $P < 0.01$ 。

图2 多发性骨髓瘤小鼠模型建立及其生存、病理特征分析 (Wright-Giemsa 染色, $\times 1000$)

路，从而促进多发性骨髓瘤细胞凋亡，为其临床抗肿瘤应用提供了重要理论依据。

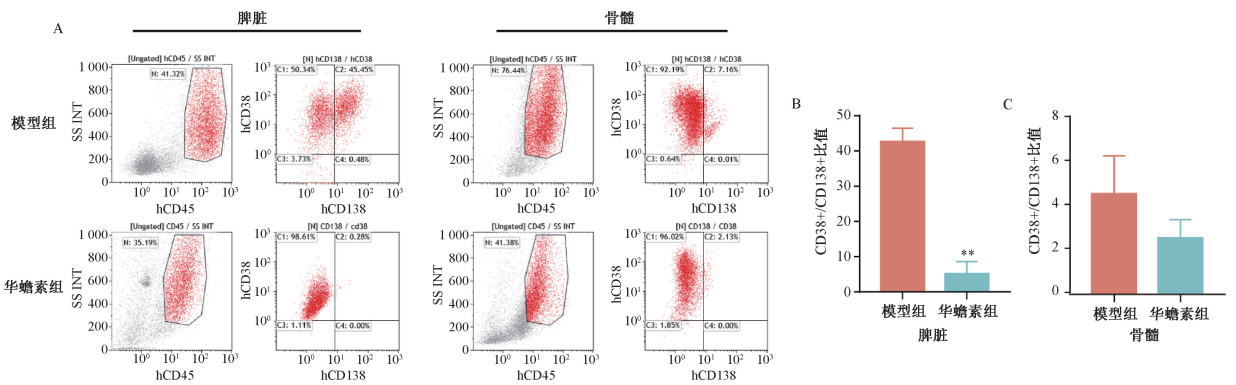
在模型构建方面，NCG小鼠由于T、B、NK细胞联合缺失，显著克服了传统免疫缺陷小鼠中人源细胞植入率低的局限性^[19-21]。本研究通过尾静脉注射人源ARP-1细胞来成功建立能真实模拟多发性骨髓瘤骨髓微环境的模型，该细胞在小鼠体内

分泌 κ 轻链，验证了该模型对多发性骨髓瘤细胞-骨髓微环境相互作用的高度模拟性^[22]。脾脏中人源 $CD38^+/CD138^+$ 细胞的比例高达42.64%，远高于传统模型（通常在10%以下），提示NCG小鼠在重建肿瘤微环境方面具有独特优势。脾脏、骨髓中 $hCD138^+$ 细胞比例的差异提示异常浆细胞可能存在不同亚群或分化状态，充分揭示了多发性



注：与模型组比较，* $P < 0.05$ 。

图3 华蟾素在多发骨髓瘤小鼠中的疗效评估 ($\bar{x} \pm s$)



注：与模型组比较，** $P < 0.01$ 。

图4 小鼠脾脏、骨髓中浆细胞流式细胞术分析 ($\bar{x} \pm s$)

骨髓瘤的异质性和复杂性，可能主要与 NCG 小鼠完全缺乏 NK 细胞功能、免疫清除能力更低密切相关。

机制研究表明，华蟾素通过双重调控策略来克服多发骨髓瘤细胞的凋亡抵抗特性，其核心作用机制涉及激活外源性凋亡通路的关键分子 Caspase-8，通过特异性裂解 BID 蛋白来生成活性形式 tBID，进而诱导线粒体膜通透性转换^[23]，可有效激活下游效应分子 Caspase-3，启动级联凋亡反应，从而规避多发骨髓瘤细胞中 MCL-1 等常见的抗凋亡蛋白异常表达所介导的治疗耐受^[24]。然而，在 MCL-1 高表达的多发骨髓瘤细胞模型中华蟾素仍能表现出显著抗肿瘤活性，提示其作用机制可能是克服了传统 Bcl-2 家族蛋白异常表达所设定的凋亡阈值^[25]。以上结果提示，除了激活外源性、

内源性凋亡通路外，华蟾素还可能通过影响铁死亡、细胞周期阻滞、代谢应激等其他非典型细胞死亡机制来发挥抗肿瘤作用。

在药效方面，华蟾素与标准治疗药物硼替佐米表现出相当的抗肿瘤效果，并且治疗过程中小鼠体质量保持稳定，进一步支持其作为安全替代治疗方案的临床潜力。然而，本研究仍存在一定局限性，包括尚未明确华蟾素的直接作用靶点；由于 NCG 小鼠缺乏完整免疫系统，未能全面评估华蟾素对免疫微环境的调控效应，故后续可基于人源免疫系统重建模型进行验证，并且其潜在毒性仍需进一步评估。

综上所述，本研究从分子、细胞、动物多个层面系统性证实华蟾素通过激活双重凋亡信号来有效抑制多发骨髓瘤进展，展现出与标准治疗相当的

疗效及更优的安全性, 结合高度拟真的 NCG 小鼠模型, 为该制剂应用于本病治疗的临床转化奠定了坚实的理论基础。

参考文献:

[1] Kumar S K, Callander N S, Adekola K, et al. Multiple myeloma, version 2. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21 (12): 1281-1301.

[2] Tentolouris A, Ntanasis-Stathopoulos I, Terpos E. Obesity and multiple myeloma: Emerging mechanisms and perspectives[J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 92: 45-60.

[3] Chen Q, Zhang M, Zheng S, et al. Therapeutic progress in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(6): 1833-1841.

[4] Ruella M, Korell F, Porazzi P, et al. Mechanisms of resistance to chimeric antigen receptor-t cells in haematological malignancies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(12): 976-995.

[5] Mohty M, Avet-Loiseau H, Malard F, et al. Potential future direction of measurable residual disease evaluation in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2023, 142(18): 1509-1517.

[6] Kumari R, Feuer G, Bourré L. Humanized mouse models for immuno-oncology drug discovery[J]. *Curr Protoc*, 2023, 3(8): e852.

[7] 曹思源, 周千雪, 李 磊. 华蟾素与肿瘤治疗概述[J]. *生物学教学*, 2024, 49(2): 7-10.

[8] 邬晓宇, 田 芳, 朱学军, 等. 华蟾素抗肿瘤研究进展[J]. *现代中药研究与实践*, 2018, 32(5): 82-86.

[9] Wu Q, Lin W D, Liao G Q, et al. Antiproliferative effects of cinobufacini on human hepatocellular carcinoma HepG2 cells detected by atomic force microscopy[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(3): 854-861.

[10] Meng Z Q, Yang P Y, Shen Y H, et al. Pilot study of huachansu in patients with hepatocellular carcinoma, nonsmall-cell lung cancer, or pancreatic cancer[J]. *Cancer*, 2009, 115(22): 5309-5318.

[11] 李 娟, 李晓峰, 徐生志, 等. 华蟾素胶囊联合多西紫杉醇+顺铂化疗用于非小细胞肺癌患者的疗效[J]. *基础医学与临床*, 2024, 44(2): 247-251.

[12] 徐晓华, 吴 煜, 移康军, 等. 华蟾素注射液联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌的系统评价再评价[J]. *中国中医药信息杂*

志, 2022, 29(4): 27-33.

[13] 冉小柯, 刘旭东, 庞华珍, 等. 基于 CXCL5/FOXD1/VEGF 信号通路探讨华蟾素对 HepG2 细胞的影响[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(12): 2361-2368.

[14] 蔡玉亮, 郑 杰, 张金花, 等. 华蟾素介导 miR-497-5p/VEGFA 通路调控肺癌细胞的增殖、凋亡及血管生成[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(4): 632-637.

[15] 朱学军, 代兴斌, 徐祖琼, 等. 华蟾素注射液单药治疗中晚期淋巴瘤的回顾性分析[J]. *中国中医药科技*, 2014(z2): 13.

[16] Wu X Y, Tian F, Su M H, et al. Bf211, a derivative of bufalin, enhances the cytocidal effects in multiple myeloma cells by inhibiting the IL-6/JAK2/STAT3 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64: 24-32.

[17] Yang J, Wang F N, Hu Z X, et al. Huachansu Injection induces ferroptosis in multiple myeloma through NRF2/HO-1 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 343: 119454.

[18] 张玮光, 丁海花, 陈碧清, 等. 华蟾素联合沙利度胺/地塞米松方案治疗新诊断多发性骨髓瘤痰瘀阻型患者的回顾性临床研究[J]. *中医杂志*, 2024, 65(1): 72-78.

[19] Gengenbacher N, Singhal M, Augustin H G. Preclinical mouse solid tumour models: Status quo, challenges and perspectives[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(12): 751-765.

[20] Lang Y, Lyu Y N, Tan Y H, et al. Progress in construction of mouse models to investigate the pathogenesis and immune therapy of human hematological malignancy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1195194.

[21] Zhang Y, Zhang G L, Sun X, et al. Establishment of a murine breast tumor model by subcutaneous or orthotopic implantation[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6233-6240.

[22] 刘兰婷, 魏晓晶, 龚莉欣, 等. 三种人多发性骨髓瘤细胞系移植小鼠模型的建立和比较[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(5): 414-419.

[23] Kim W S, Lee K S, Kim J H, et al. The caspase-8/Bid/cytochrome c axis links signals from death receptors to mitochondrial reactive oxygen species production[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 112: 567-577.

[24] Al-Odat O, von Suskil M, Chitren R, et al. Mcl-1 inhibition: managing malignancy in multiple myeloma[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 699629.

[25] Xu Y L, Ye H G. Progress in understanding the mechanisms of resistance to BCL-2 inhibitors[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 1-11.