

# PSMB5对多发性骨髓瘤细胞增殖和硼替佐米耐药的影响及其机制研究

莫慧敏 吴庆运 韩丹阳 刘蕊 马训 周萍 徐开林

**【摘要】** 目的 探讨蛋白酶体 $\beta 5$ 亚单位(PSMB5)基因对多发性骨髓瘤(MM)细胞增殖和硼替佐米(BTZ)耐药的影响及其机制。方法 以MM细胞株RPMI 8226细胞和BTZ耐药细胞株RPMI 8226/BTZ100(简称BTZ100)细胞为研究对象,采用慢病毒转染的方法建立过表达和下调PSMB5表达的MM稳转细胞系;CCK8法检测PSMB5对MM细胞增殖和BTZ耐药性的影响;流式细胞术检测PSMB5对细胞凋亡的影响;Western blot法检测PSMB5对凋亡相关基因Bax、Bcl-2、p-Akt和Cleaved caspase-3表达的影响。结果 ①成功构建稳定过表达和下调PSMB5表达的RPMI 8226和BTZ100细胞系。②PSMB5表达与RPMI 8226和BTZ100细胞增殖呈正相关( $P$ 值均 $<0.05$ )。③下调PSMB5表达后,在相同浓度的BTZ作用下RPMI 8226细胞活力较对照组降低[作用24 h时 $IC_{50}$ 分别为 $(7.01\pm 0.47)$ 、 $(9.64\pm 0.55)$  nmol/L,  $t=6.289$ ,  $P=0.003$ ],过表达后的细胞活力较对照组升高[ $IC_{50}$ 分别为 $(10.99\pm 0.58)$ 、 $(9.51\pm 0.37)$  nmol/L,  $t=3.724$ ,  $P=0.020$ ]。④PSMB5表达可促进BTZ诱导的RPMI 8226、BTZ100细胞凋亡,与对照组比较,差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ )。⑤下调PSMB5表达可上调Bax和Cleaved caspase-3表达,降低Bcl-2和p-Akt表达,而过表达则相反。结论 下调PSMB5表达可通过激活凋亡信号通路促进MM细胞凋亡,增强MM细胞对BTZ的敏感性。提示PSMB5可能是治疗MM的潜在靶点。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤; 细胞增殖; 抗药性,肿瘤; 蛋白酶体 $\beta 5$ 亚单位; 硼替佐米  
基金项目:国家自然科学基金(81272622)

**Effects of PSMB5 on proliferation and bortezomib chemo-resistance in human myeloma cells and its related molecular mechanisms** Mo Huimin, Wu Qingyun, Han Danyang, Liu Rui, Ma Xun, Zhou Ping, Xu Kailin. Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: Xu Kailin, Email: lihmd@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of proteasome beta 5 subunit (PSMB5) on proliferation and bortezomib (BTZ) chemo-sensitivity of multiple myeloma (MM) and its related molecular mechanisms. **Methods** We used two MM cell lines, RPMI 8226 and BTZ drug-resistant cell line RPMI 8226/BTZ100 (hereinafter referred to as BTZ100), as the research object. PSMB5 was overexpressed or knocked down in two myeloma cell lines via lentivirus transfection. CCK8 assay was used to detect the impact of PSMB5 on cell viability and bortezomib sensitivity in human myeloma cells; Using flow cytometry to test the effects of PSMB5 on apoptosis rate of human myeloma cells under the treatment of bortezomib; Apoptosis-related gene expression of Bax, Bcl-2, p-Akt and cleaved caspase-3 were detected by Western blot. **Results** ① PSMB5 overexpression and knockdown were successfully constructed in RPMI 8226 and BTZ100 cells. ② PSMB5 expression was positively correlated with cell proliferation of RPMI 8226 and BTZ100 cells ( $P < 0.05$ ). ③ The cell viability was lower after PSMB5 knockdown in RPMI 8226 cells than control cells under the same concentration of BTZ [ $IC_{50}$  at 24 h:  $(7.01\pm 0.47)$  and  $(9.64\pm 0.55)$  nmol/L respectively,  $t=6.289$ ,  $P=0.003$ ]. The cell viability was higher after PSMB5 overexpression in RPMI 8226 cells than control cells under the same concentration of BTZ [ $IC_{50}$  at 24 h:  $(10.99\pm 0.58)$  and  $(9.51\pm 0.37)$  nmol/L respectively,  $t=3.724$ ,  $P=0.020$ ]. PSMB5 expression was

negatively correlated with the sensitivity of RPMI 8226 cells to BTZ. The results of BTZ100 cells were similar. ④ The expression of PSMB5 was negatively correlated with the apoptosis of RPMI 8226 and BTZ100 under the treatment of BTZ. ⑤ Meanwhile, PSMB5 knockdown could increase the expression of pro-apoptosis gene Bax and cleaved caspase-3 and decrease the expression of anti-apoptotic gene Bcl-2 and p-Akt. PSMB5 over-expression has the opposite results. **Conclusion** PSMB5 knockdown could improve the bortezomib sensitivity of MM cells via activation of apoptosis signaling. PSMB5 may be a potential therapeutic target for MM.

**【Key words】** Multiple myeloma; Cell proliferation; Drug resistance, neoplasm; Proteasome beta 5 subunits; Bortezomib

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81272622)

随着人口老龄化,多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的发病率逐年增高<sup>[1]</sup>。目前MM仍然难以治愈。硼替佐米(Bortezomib, BTZ)的应用是MM治疗的里程碑,但是部分患者却对BTZ耐药<sup>[2]</sup>。蛋白酶体是细胞内蛋白降解的重要途径,其核心颗粒20S蛋白酶体有重要的酶活性,包括参与细胞增殖和凋亡等多种生命活动过程<sup>[3]</sup>。蛋白酶体 $\beta 5$ 亚单位(PSMB5)是其中的一个重要组成部分,位于20S蛋白酶体活化中心,发挥重要的蛋白水解作用。许多研究表明PSMB5能够影响肿瘤细胞的增殖、凋亡及侵袭<sup>[4,5]</sup>。我们在本研究中拟探讨PSMB5对MM细胞增殖和BTZ敏感性的影响及其相关机制。

## 材料与方 法

1. 主要试剂: RPMI 1640培养基购自美国Hyclone公司,胎牛血清购自美国Gibco公司, BTZ购自美国Millennium Pharmaceuticals公司, CCK-8购自日本同仁化学研究所,酶标仪为美国Thermo公司产品,凋亡试剂盒、流式细胞仪均为美国BD公司产品, PSMB5、Bax、Bcl-2、p-Akt、t-Akt、Cleaved caspase-3、caspase-3、GAPDH、Western blot专用二抗均为美国Cell Signaling Technology公司产品。

2. 细胞培养:人MM细胞株RPMI 8226细胞购于中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心, BTZ耐药细胞株RPMI 8226/BTZ100(简称BTZ100)细胞由阿姆斯特丹自由大学的J. Cloos教授惠赠。细胞传代培养于含10%胎牛血清和100 U/ml青霉素、100 U/ml链霉素的RPMI 1640培养基中,5% CO<sub>2</sub>、37℃、饱和湿度条件下培养。

3. 细胞转染:PSMB5过表达病毒(OE-PSMB5)及其对照(Con)、PSMB5干扰病毒(Sh1-PSMB5、Sh2-PSMB5、Sh3-PSMB5)及其对照(Scramble)均由上海吉凯基因化学技术有限公司合成。转染前1 d收

集对数生长期的RPMI 8226和BTZ100细胞,将细胞铺于24孔板中(每孔 $2 \times 10^5$ 个细胞)。次日,将病毒液按MOI = 45加入细胞中;6~8 h后,补加500  $\mu$ l的完全培养基。72 h后在荧光显微镜下观察绿色荧光蛋白表达情况。并加入1.0  $\mu$ g/ml嘌呤霉素来筛选稳定感染的细胞克隆。30 d后,当荧光率 > 90%时即可认为获得了稳定转染的细胞株。将1.0  $\mu$ g/ml嘌呤霉素降低至0.5  $\mu$ g/ml维持培养。待转染后的细胞扩增较多时,即可进行下一步实验。

4. 转染鉴定:取对数生长期的各组转染细胞, PBS离心洗涤2次,细胞裂解液裂解细胞,收集细胞总蛋白,采用BCA法进行蛋白定量,按参考文献[6]方法进行Western blot。一抗为PSMB5,通过Image Quant LAS 4000mini凝胶成像仪曝光成像,以GAPDH为内参照。

5. 采用CCK-8法检测PSMB5对细胞增殖和BTZ化疗敏感性的影响:取对数生长期的各组转染细胞,以 $5 \times 10^3$ /ml的密度接种于96孔板中。按照说明书进行操作,分别检测培养1、3、5、7 d时450 nm处的吸光度(A)值,以判断对细胞增殖的影响。

将各组转染细胞以每孔 $2 \times 10^4$ 接种于96孔板中,培养24 h后加入不同浓度的BTZ(RPMI 8226细胞中的浓度梯度为0、2、4、6、8、10、20 nmol/L; BTZ100细胞中的浓度梯度为0、50、100、150、200、250、300 nmol/L)。每组设3个复孔,0 nmol/L组加入等体积的DMSO。加BTZ处理24、48、72 h后检测A值,以IC<sub>50</sub>值的变化判断PSMB5对MM细胞BTZ化疗敏感性的影响。

6. 采用流式细胞术检测PSMB5对细胞凋亡的影响:取对数生长期的各组转染细胞,以 $5 \times 10^5$ /ml的密度接种于6孔板中, RPMI 8226细胞中BTZ浓度为6 nmol/L; BTZ100细胞中BTZ浓度为150 nmol/L; 0 nmol/L组加入等体积的DMSO,培养24 h后收集各组细胞。常规重悬后加入Annexin V APC、7-AAD室温避光孵育15 min,上流式细胞仪检测。早期和

晚期凋亡率总和为总凋亡率。

7. Western blot 法检测 PSMB5 对细胞凋亡相关蛋白表达的影响:取对数生长期的各组转染细胞,以  $5 \times 10^5/\text{ml}$  的密度接种于 6 孔板中,RPMI 8226 细胞中 BTZ 浓度为 6 nmol/L;BTZ100 细胞中 BTZ 浓度为 150 nmol/L,培养 24 h 后收集各组细胞。参考文献[6]方法进行 Western blot,对 BTZ 作用下两种细胞的 Bax、Bcl-2、p-Akt、t-Akt、Cleaved caspase-3、caspase-3 进行检测,以 GAPDH 为内参照。

8. 统计学处理:采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。每组设 3 个复孔,实验重复 3 次。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用 *t* 检验,三组及以上采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD 法。检验水准  $\alpha = 0.05, P < 0.05$  为差异有统计学意义。

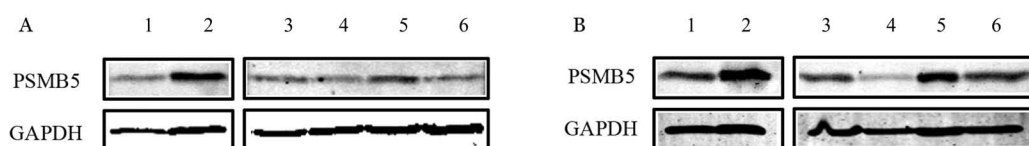
## 结 果

1. 成功建立过表达和下调 PSMB5 表达的 MM 稳转细胞系:荧光显微镜下观察各转染组细胞均表

达绿色荧光蛋白。流式细胞术检测结果提示绿色荧光蛋白表达率超过 90%。Western blot 法检测显示成功构建了过表达和下调 PSMB5 表达的 RPMI 8226 和 BTZ100 稳转细胞系(图 1)。依据过表达和下调效率分别选用 OE-PSMB5、Con、Sh1-PSMB5、Scramble 四组细胞进行后续实验。

2. PSMB5 表达对 MM 细胞增殖的影响:结果显示在 RPMI 8226 和 BTZ100 细胞干扰组,与对照组比较,细胞增殖从第 1 天开始受到抑制( $P < 0.05$ ),而 RPMI 8226 和 BTZ100 细胞过表达组则相反,PSMB5 的表达促进 MM 细胞增殖(图 2)。

3. PSMB5 表达对 MM 细胞 BTZ 敏感性的影响:结果详见表 1。结果显示下调 PSMB5 后,在相同浓度的 BTZ 作用下 RPMI 8226 细胞活力较对照组降低[作用 24 h 时  $IC_{50}$  分别为  $(7.01 \pm 0.47)$ 、 $(9.64 \pm 0.55)$  nmol/L,  $t = 6.289, P = 0.003$ ],过表达后的细胞活力较对照组升高[ $IC_{50}$  分别为  $(10.99 \pm 0.58)$ 、 $(9.51 \pm 0.37)$  nmol/L,  $t = 3.724, P = 0.020$ ]。BTZ100 细胞的



1:过表达 PSMB5 对照;2:过表达 PSMB5;3:干扰序列对照;4~6:干扰序列 Sh1-PSMB5、Sh2-PSMB5、Sh3-PSMB5  
图 1 采用 Western blot 法检测 RPMI 8226 细胞(A)和硼替佐米耐药(BTZ100)细胞(B)转染 PSMB5 过表达和干扰病毒

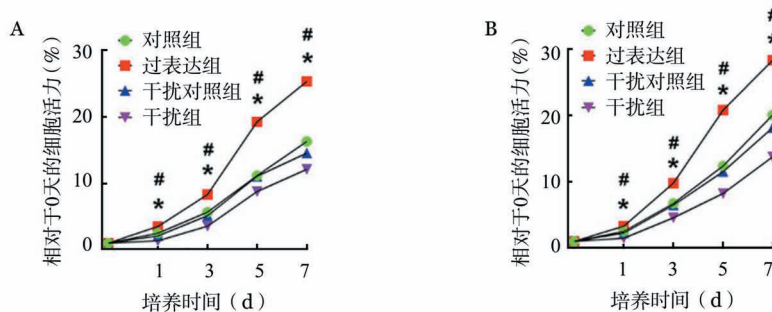


图 2 采用 CCK-8 法检测过表达和干扰 PSMB5 后对 RPMI 8226 细胞(A)和硼替佐米耐药(BTZ100)细胞(B)增殖的影响(\*与对照组比较,  $P < 0.05$ ; #与干扰对照组比较,  $P < 0.05$ ; 每组设 3 个复孔,实验重复 3 次)

表 1 过表达和下调 PSMB5 表达对 MM 细胞硼替佐米敏感性( $IC_{50}$  值)的影响(nmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

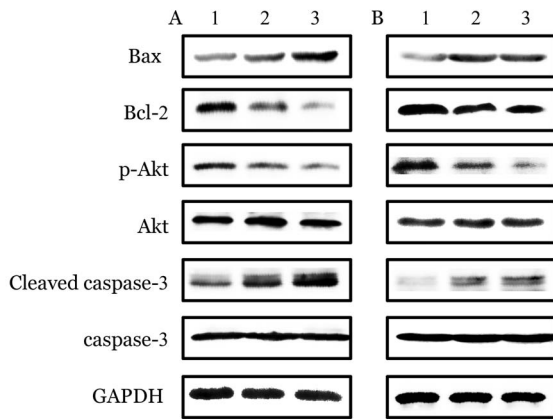
组别	RPMI 8226 细胞			BTZ100 细胞		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
对照组	9.51±0.37	6.32±0.41	4.33±0.23	119.50±8.92	73.99±5.38	48.70±3.93
过表达 PSMB5 组	10.99±0.58 <sup>a</sup>	9.22±0.47 <sup>a</sup>	5.21±0.32 <sup>a</sup>	146.40±10.32 <sup>a</sup>	93.93±6.42 <sup>a</sup>	103.80±8.39 <sup>a</sup>
干扰对照组	9.64±0.55	6.24±0.36	4.30±0.29	125.50±9.02	74.74±4.72	51.97±4.01
干扰(Sh1)-PSMB5 组	7.01±0.47 <sup>b</sup>	4.38±0.28 <sup>b</sup>	3.59±0.22 <sup>b</sup>	80.06±4.29 <sup>b</sup>	50.11±3.39 <sup>b</sup>	31.34±2.93 <sup>b</sup>

注:BTZ100 细胞:RPMI 8226 细胞的硼替佐米耐药细胞株;<sup>a</sup>与对照组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>与干扰对照组比较,  $P < 0.05$ ; 每组设 3 个复孔,实验重复 3 次

结果类似。

4. PSMB5 表达对 BTZ 作用下 MM 细胞凋亡的影响:结果显示 PSMB5 表达与 BTZ 作用下的 RPMI 8226、BTZ100 细胞凋亡有关,下调 PSMB5 表达可促进 BTZ 诱导的细胞凋亡,而过表达 PSMB5 则减少 BTZ 诱导的细胞凋亡(表 2)。

5. PSMB5 表达对 BTZ 作用下 MM 细胞凋亡相关基因的影响:结果显示,下调 PSMB5 表达上调促凋亡基因 Bax 和 Cleaved caspase-3 表达,同时下调抗凋亡基因 Bcl-2 和 p-Akt 表达;相反,PSMB5 过表达则下调 Bax 和 Cleaved caspase-3 表达并上调 Bcl-2 和 p-Akt 表达(图 3)。证实 PSMB5 是通过调节凋亡相关基因的表达影响 BTZ 作用下的细胞凋亡,从而影响 MM 细胞对 BTZ 的化疗敏感性。



1: PSMB5 过表达组; 2: 干扰序列对照组; 3: PSMB5 干扰序列组

图 3 过表达和干扰 PSMB5 表达对硼替佐米作用下 RPMI 8226 细胞(A)和硼替佐米耐药细胞(B)凋亡相关基因表达的影响

### 讨 论

MM 是一种多发于中老年人的血液系统恶性肿瘤<sup>[7-8]</sup>。近年来,蛋白酶体抑制剂 BTZ 的出现使 MM 的治疗取得了较大的进步。但是 BTZ 有效率仅为 40% ~ 60%,且易发生快速耐药导致复发<sup>[9]</sup>。因此,深入研究其发病机制并寻找新的药物作用靶点具有重要意义。

蛋白酶体主要由 20 S 催化颗粒和 2 个 19 S 调节亚单位构成<sup>[10]</sup>。PSMB5 位于 20 S 蛋白酶体的活性

中心,全长为 264 个氨基酸,参与蛋白酶体的结构形成、功能完善以及蛋白水解功能,在调控机体内特定蛋白质的浓度和除去错误折叠蛋白质中起主导作用<sup>[11]</sup>。最近有研究表明干扰 PSMB5 表达能够抑制人间充质干细胞(hMSC)的早期增殖,过表达 PSMB5 能够抑制 hMSC 的衰老进程<sup>[12-13]</sup>。另有研究表明 BTZ 化疗耐药的产生与 PSMB5 的高表达有关<sup>[14]</sup>。据此我们可以推测,PSMB5 基因可能是调控 MM 对 BTZ 化疗敏感性的重要靶点之一。

在前期对 PSMB5 的研究中,Balsas 等<sup>[14]</sup>和 Shuqing 等<sup>[15]</sup>的研究结果显示,对 BTZ 化疗敏感的 MM 细胞低表达 PSMB5 的同时高表达泛素化蛋白,提示蛋白泛素化可能是 PSMB5 下游调控 BTZ 化疗敏感性的重要分子机制。另外,Lü 等<sup>[16]</sup>发现过表达 PSMB5 的 T 淋巴细胞白血病细胞能够增强对 BTZ 耐药能力,并且 NF-κB 信号通路在化疗耐药中发挥着重要作用。在我们的实验中,为了分析 PSMB5 导致 BTZ 耐药的机制,我们选取了两种对 BTZ 具有不同耐药性的 MM 细胞株,进行 PSMB5 过表达和下调的相关实验。我们在研究中发现,PSMB5 干扰组的 MM 细胞增殖减慢,对 BTZ 化疗敏感性增强,同浓度 BTZ 作用下凋亡细胞的比例增加,同时促凋亡基因 Bax 和 Cleaved caspase-3 表达增多,而抗凋亡基因 Bcl-2 和 p-Akt 表达下降,并且能够逆转 BTZ100 细胞对 BTZ 的耐药性。而 PSMB5 过表达时则结果相反。我们的结果显示,PSMB5 表达上调和下调影响 MM 细胞的增殖、凋亡以及化疗敏感性,但同时又伴随着凋亡信号通路的抑制与激活,说明凋亡相关蛋白是 PSMB5 的下游信号通路。改变 MM 细胞 PSMB5 的表达水平相当于影响了 BTZ 所引发的凋亡相关蛋白分子的表达,这是 PSMB5 不同表达水平的 MM 细胞表现出不同的 BTZ 化疗敏感性的重要原因。因此,我们研究结果提示 PSMB5 可能是 MM 治疗的潜在靶点。

综上,PSMB5 下调可以促进 MM 细胞凋亡,增强其对 BTZ 的化疗敏感性,作用机制可能与上调 Bax、Cleaved caspase-3 和下调 Bcl-2、p-Akt 有关。

表 2 流式细胞术检测过表达和下调 PSMB5 表达对硼替佐米作用下多发性骨髓瘤细胞凋亡的影响(% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	PSMB5 过表达				PSMB5 干扰			
	对照组	过表达组	t 值	P 值	对照组	干扰组	t 值	P 值
RPMI 8226 细胞组	24.74±1.69	10.99±1.03	12.030	<0.001	24.48±2.18	36.71±4.39	4.322	0.012
BTZ100 细胞组	9.52±0.88	4.37±0.39	9.241	<0.001	11.38±0.99	23.19±2.03	9.053	<0.001

注:BTZ100 细胞:RPMI 8226 细胞的硼替佐米耐药细胞株;每组设 3 个复孔,实验重复 3 次

提示 PSMB5 可能是 MM 治疗的潜在靶点。

### 参考文献

- [1] Radhakrishnan SV, Bhardwaj N, Luetkens T, et al. Novel anti-myeloma immunotherapies targeting the SLAM family of receptors [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6 (5): e1308618. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1308618.
- [2] Richardson PG, Mitsiades C, Ghobrial I, et al. Beyond single-agent bortezomib: combination regimens in relapsed multiple myeloma [J]. *Curr Opin Oncol*, 2006, 18 (6): 598-608. DOI: 10.1097/01.cco.0000245320.34658.bd.
- [3] Shah JJ, Orlowski RZ. Proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2009, 23 (11): 1964-1979. DOI: 10.1038/leu.2009.173.
- [4] Ri M, Iida S, Nakashima T, et al. Bortezomib-resistant myeloma cell lines: a role for mutated PSMB5 in preventing the accumulation of unfolded proteins and fatal ER stress [J]. *Leukemia*, 2010, 24 (8): 1506-1512. DOI: 10.1038/leu.2010.137.
- [5] Wei W, Zou Y, Jiang Q, et al. PSMB5 is associated with proliferation and drug resistance in triple-negative breast cancer [J]. *Int J Biol Markers*, 2017. DOI: 10.5301/ijbm.5000283.
- [6] Han XG, Du L, Qiao H, et al. CXCR1 knockdown improves the sensitivity of osteosarcoma to cisplatin [J]. *Cancer Lett*, 2015, 369 (2): 405-415. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.09.002.
- [7] Sanchez L, Sylvester M, Parrondo R, et al. In-Hospital Mortality and Post-Transplantation Complications in Elderly Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Population-Based Study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23 (7): 1203-1207. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.03.012.
- [8] Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, et al. Safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and chronic renal failure [J]. *Leukemia*, 2000, 14 (7): 1310-1313.
- [9] Adams J, Kauffman M. Development of the proteasome inhibitor Velcade (Bortezomib) [J]. *Cancer Invest*, 2004, 22 (2): 304-311.
- [10] Ciechanover A. Intracellular protein degradation: from a vague idea through the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and onto human diseases and drug targeting [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21 (12): 3400-3410. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.01.056.
- [11] Budenholzer L, Cheng CL, Li Y, et al. Proteasome Structure and Assembly [J]. *J Mol Biol*, 2017. DOI: 10.1016/j.jmb.2017.05.027.
- [12] 魏姣龙. PSMB5 对人骨髓间充质干细胞增殖能力的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [13] 李程浩. 过表达 PSMB5 抑制人骨髓间充质干细胞衰老进程 [D]. 太原: 山西医科大学, 2015.
- [14] Balsas P, Galán-Malo P, Marzo I, et al. Bortezomib resistance in a myeloma cell line is associated to PSMβ5 overexpression and polyploidy [J]. *Leuk Res*, 2012, 36 (2): 212-218. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.09.011.
- [15] Shuqing L, Jianmin Y, Chongmei H, et al. Upregulated expression of the PSMB5 gene may contribute to drug resistance in patient with multiple myeloma when treated with bortezomib-based regimen [J]. *Exp Hematol*, 2011, 39 (12): 1117-1118. DOI: 10.1016/j.exphem.2011.09.003.
- [16] Lü S, Chen Z, Yang J, et al. Overexpression of the PSMB5 gene contributes to bortezomib resistance in T-lymphoblastic lymphoma/leukemia cells derived from Jurkat line [J]. *Exp Hematol*, 2008, 36 (10): 1278-1284. DOI: 10.1016/j.exphem.2008.04.013.

(收稿日期:2017-07-16)

(本文编辑:刘志红)

## ·消息·

### 沉痛悼念浦权教授

中国著名血液学家、血液学教育家、血液病理学开拓者、原上海交通大学附属第六人民医院血液科主任、血液病理研究室主任浦权教授,因病医治无效,于2017年12月3日逝世,享年82岁。

浦权教授的逝世,是我国血液学界的重大损失,我们将永远怀念他的不朽功绩和高尚品德。我们沉痛哀悼,愿他安息!

本刊编辑部