

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.16.041

· 专论与综述 ·

NF- κ B 的负性调控机制在肿瘤发展与治疗的研究进展 *向阳芳^{1,2} 石 敏² 徐 智^{1△}

(1 中南大学湘雅医院药学部 湖南 长沙 410008; 2 中南大学药学院 湖南 长沙 410013)

摘要:有观点认为肿瘤是一种慢性炎症性疾病。NF- κ B 作为自然免疫和炎症的重要调节因子及内源性促肿瘤因子,其激活与许多恶性肿瘤的发生和发展密切相关。本文通过对有关 NF- κ B 与肿瘤的文献进行分析,综述了 NF- κ B 信号通路及其负性调控因子对肿瘤的影响的研究进展,从而论证 NF- κ B 与肿瘤的关系以及 NF- κ B 抑制剂在临床治疗中的意义。

关键词:NF- κ B; 负性调控; NF- κ B 抑制剂; 肿瘤

中图分类号:Q730.231, R34 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)16-3153-05

Negative Regulation of NF- κ B and Its Role in Tumor Development and Treatment*XIANG Yang-fang^{1,2}, SHI Min², XU Zhi^{1△}

(1 Department of pharmacy, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410008, China;

2 Pharmacy School of Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT: NF- κ B (nuclear factor kappa B) family transcription factors are regarded as regulators of inflammation and immunity in cancer development, and the activation of NF- κ B can accelerate the pathological process of the malignant tumor. Thus, we review the relationship between NF- κ B signaling pathway, especially including negative regulatory factor, and cancer etiology. Furthermore, NF- κ B inhibition agent in the cancer clinical treatment is discussed in the review as well.

Key words: NF- κ B; negative regulation; NF- κ B inhibition agent; Cancer

Chinese Library Classification(CLC): Q730.231, R34 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)16-3153-05

一个世纪之前,德国医生 Rudolph Virchow 就提出了一个假说——肿瘤是永不愈合的炎症。而今已证实在肿瘤后期大量炎症性因子在肿瘤微环境中大量聚集,共同促进肿瘤免疫逃逸、肿瘤的生长和转移。NF- κ B 作为自然免疫和炎症的重要调节因子及内源性促肿瘤因子,其激活与许多恶性肿瘤的发生发展密切相关。NF- κ B 信号通路的激活对肿瘤发生发展具有双重作用:①促进作用:NF- κ B 所致的 GADD45 α 和 γ (生长抑制 DNA 损伤基因)联合表达下调是很多肿瘤细胞免疫逃逸的关键步骤,以及 NF- κ B 上调 CyclinD1 (CCND1)等基因的表达,促进细胞生长。②抑制作用。NF- κ B 亚基 p65 在 p53 介导的凋亡过程具有重要作用。基于上述较为成熟的研究理论,本文从全新的视角解析 NF- κ B 与肿瘤的关系。

1 NF- κ B 信号通路概述

1986 年 Sen 和 Baltimore 从成熟 B 淋巴细胞中抽提出一种能与免疫球蛋白 κ 链基因的增强子序列特异性结合,并促进 κ 链基因转录的核蛋白因子 NF- κ B。NF- κ B 是由 Rel 家族构成的二聚体,因此也称 NF- κ B/Rel 家族。在哺乳动物中,该蛋白家

族的成员主要包括 RelA (也称 p65)、RelB、c-Rel、p50 和 p52 五种,它们以一定的组合两两结合,形成不同的 NF- κ B 转录因子。在大多数细胞中,p50 和 p65 是 NF- κ B 活性形式的主要成分,也是分布最广泛的,所以通常所谈的 NF- κ B 或 NF- κ B/Rel 即为 p50/p65。细胞在静息状态下,NF- κ B 与其抑制蛋白 I κ B 结合形成 NF- κ B-I κ B 复合物在核浆穿梭,在核内与核外处于动态平衡中。由于 NF- κ B-I κ B 复合物的出核效率远大于入核效率,故正常情况下在胞核内检测不到 NF- κ B-I κ B 复合物。NF- κ B 的抑制蛋白 I κ B 有 8 种形式:I κ B α 、I κ B β 、I κ B γ 、I κ B ϵ 、I κ B δ 、bcl-3、p105 (也称 NF- κ B1, p52 的前体)和 p100 (也称 NF- κ B2, p50 的前体)。除了 bcl-3 与 p50/p52 同源二聚体特异性结合之外,其他 I κ B 家族成员均与 p50/p65 结合。随着蛋白激酶 α (IKK α)、蛋白激酶 β (IKK β) 和蛋白激酶 γ (IKK γ , 也称 NEMO) 等蛋白激酶家族相继发现,依赖 I κ B 降解的 NF- κ B 活化的信号通路得以大致了解:在诱导因子刺激下,激活抑制蛋白激酶信号复合体 IKK 从而 I κ B 磷酸化、泛素化,随后被蛋白水解酶体降解并释放 NF- κ B,使之进入细胞核结合 DNA 进而调节多种基因的表达。

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81200047)

作者简介:向阳芳(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:临床药学,电话:13808479513, E-mail:xyf5766@163.com

△通讯作者:徐智, E-mail:xuzhi927@163.com

(收稿日期:2013-12-30 接受日期:2014-01-28)

NF- κ B 信号通路的激活途径大致可分为两种:经典激活通路和非经典激活通路。两者的区别在于:在 NF- κ B 的经典激活通路中,I κ B 蛋白的降解使 NF- κ B 二聚体得到释放,如 TLRs 通路、IL-1R 通路、TNFR 通路;在非经典途径中则是通过 p100 到 p52 的加工处理,使得信号通路激活,如 CD40 通路。在紫外线的刺激下,NF- κ B 通过非经典途径的激活使得患皮肤癌的风险增强。

2 NF- κ B 与肿瘤

近年来,关于 NF- κ B 对肿瘤细胞的能量代谢、肿瘤微血管的形成以及肿瘤化疗耐药的调控及如何负性调控 NF- κ B 成为了研究领域的热点。

2.1 NF- κ B 与肿瘤细胞的能量代谢

肿瘤细胞的快速增值是一个极其耗能的过程,但是即便在有氧条件下糖酵解为其主要代谢方式,有氧糖酵解为细胞的不断生长提供能量。NF- κ B 在线粒体调节功能中充当一重要角色,其对呼吸的调控主要依赖于自身亚基 p65 羧基末端的反式结构域及 DNA 结合域基因序列的独特性,通过控制糖酵解和有氧呼吸的平衡来调节能量平衡及代谢适应^[1]。研究表明 NF- κ B 在肿瘤抑制蛋白 p53 的诱导下,其亚基 p65 转移到线粒体中抑制线粒体基因的表达、降低氧气的消耗及胞内 ATP 水平。且在 p53 基因敲除的小鼠胚胎成纤维细胞中 NF- κ B 的激活上调葡萄糖转运蛋白 3(GLUT3)基因的表达,可促进葡萄糖的摄取及增加糖酵解通量^[2]。反过来,糖酵解的增加正反馈激活 IKK/NF- κ B 通路,促进致癌基因 H-ras 遗传突变^[3]。由此可以看出一连串的信号,如糖酵解、原癌基因、基因突变的交叉促进了肿瘤的发生和发展。

2.2 NF- κ B 与肿瘤血管的形成

早在一个多世纪前发现肿瘤生长伴随血管生成,众多生长因子对肿瘤血管的生成具有促进作用。在食道鳞状细胞癌(ESCC)中发现与正常组织相比 NF- κ B 血管生成作为的主要临床特征,其主要原因是 ESCC 中 NF- κ B 的过度活化使得 VEGF 的表达上调从而诱导肿瘤血管形成^[4]。裴锋等^[5]研究 NF- κ B 在胃癌组织中的表达及其与肿瘤微血管密度(MVD)之间的关系,发现在胃癌组织中的阳性表达率及胃癌 MVD 远远高于对照组。可见 NF- κ B 对肿瘤血管生成的促进作用不容忽视。

2.3 NF- κ B 与肿瘤化疗耐药

在肿瘤的治疗中,化疗和放疗已经成为常规性的治疗方案。但是已有许多研究证实化疗药物及放疗诱导癌细胞内 NF- κ B 的水平进一步升高,高活性的 NF- κ B 可以促进凋亡拮抗因子的大量生产,产生耐药。如在经 TNF- α 诱导的白血病 K562/A02 细胞中 NF- κ B 表达明显增强,且此细胞株对阿霉素的耐药性是其亲本株 K562 的 41 倍^[6]。近年来发现的研究表明 ESCC 过表达 NF- κ B 并与不良预后及化疗抵抗,主要机制是抑制细胞凋亡和促血管内皮生长因子(VEGF-C)过表达依赖肿瘤转移加速。虽然对于 VEGF-C 是否可成为 ESCC 的一个独立预后因子仍存在争议,但是深入研究 NF- κ B 对 VEGF-C 的上调机制可能为开发放疗药物提供线索。但同时王治东等^[7]报导原核表达并纯化 TLR5 受体的激动剂 CBLB502 蛋白,可激活

NF- κ B 报告基因,与对照组相比提高 9Gy 照射小鼠存活率,验证了由 TLR5 介导 NF- κ B 信号通路对电离辐射及其他刺激引发的细胞凋亡具有保护作用,为放射防护药物的研究提供新的科学线索。同时 NF- κ B 的激活可降低肿瘤细胞对化疗及放疗的敏感性,从而影响肿瘤的化疗效果。因此 NF- κ B 可作为化疗药物的靶点,抑制其活性提高肿瘤化疗或放疗效果。

2.4 NF- κ B 的负性调控与肿瘤

NF- κ B 途径的持续激活是恶性肿瘤的重要特征,因此对于 NF- κ B 的负性调控成为 NF- κ B 信号通路研究领域的热点。当 NF- κ B 持续激活时细胞会招募相关蛋白或因子下调或终止 NF- κ B 的激活,如 NF- κ B 的上游抑制蛋白 I κ B,因此形成一负反馈调节。以下对 NF- κ B 信号通路中下调 NF- κ B 水平的肿瘤抑制因子如 Nkx2-8, p53, 去泛素化酶(DUBs), miR-146 等进行简单讲述。

2.4.1 肿瘤抑制因子 肿瘤抑制因子 Nkx2-8, 最初作为甲胎蛋白(诊断原发性肝癌的特异性临床指标)的调控因子被人类所认识。后续研究发现其在胰腺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌中有下调趋势。这暗示着 Nkx2-8 的表达下调在肿瘤的发生发展中充当了一重要角色。最新研究发现 Nkx2-8 低水平表达的食管鳞状细胞癌(ESCC)患者中总生存期下降,其表达下调促进了 NF- κ B 激活和血管生成。其机制主要通过下调 NF- κ B p65 结合伴侣蛋白 AKIP1 以及直接靶向 AKIP1 启动子,阻止 NF- κ B p65 核定位,抑制了 NF- κ B 活性^[8]。通过免疫组化分子人类 ESCC 大样本,取得了与 ESCC 细胞模型中一致的结果,证实了 Nkx2-8/AKIP1/NF- κ B 信号通路的重要性。这一重要发现为开发癌症新治疗指明了有潜力的靶点。

肿瘤抑制因子 p53 作为基因组的守护者,在正常情况下维持较低水平且以野生型存在,它的突变、缺失或失活可导致肿瘤的发生。Etienne M.发现在小鼠胚胎成纤维细胞中 p53 的缺失及致癌基因 K-rasG12D 的表达使 NF- κ B 激活。同时发现 p53 的恢复可抑制 NF- κ B 的激活,此外敲除 p53 基因同时加入 NF- κ B 抑制剂可观察到癌细胞的凋亡^[9]。因此可以看出 NF- κ B 信号通路对肿瘤的发生发展依赖 p53 基因。随着对 p53 功能获得性突变(失去了抑制肿瘤功能反而促进肿瘤的发展)与 NF- κ B 活性的研究,许多学者发现突变型 p53 可增加慢性炎症中 NF- κ B 活性促进癌症发生及发展,且对于突变型 p53 与 NF- κ B 的协同表达的推测也得到证实^[10]。从上述可见,p53 的功能获得性突变使得对 NF- κ B 的负性调控转变为对 NF- κ B 的正性调控,故深入研究 p53 的突变机制及如何阻止其突变有助于为肿瘤的预防和治疗提供有效的作用靶点。

2.4.2 去泛素化酶(DUBs) 泛素-蛋白酶体途径通过对底物蛋白的多聚泛素化并经蛋白酶体降解,可影响细胞炎症过程及肿瘤生长。锌指蛋白 A20 及圆柱瘤蛋白 CYLD 作为两种重要的去泛素化酶(DUBs),对 NF- κ B 的负性调控尤为凸显。

锌指蛋白 A20 (又称肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3, TNFAIP3)是 NF- κ B 信号通路的关键负性调节因子,在维持免疫稳态和下调炎症反应时至关重要。其下调 NF- κ B 信号通路主要通过转移或抑制 TNF 受体相关因子 6 (TRAF6)、受体相互作用蛋白激酶 1 (RIP1)、受体相互作用蛋白激酶 2 (RIP2)的 K63 聚泛素化,同时又能阻断连接酶 E2 和 E3 与靶蛋白的相互作用

用而抑制聚泛素链的合成^[11]。但 A20 如何阻断 E2、E3 与靶蛋白相互作用的机制仍不太清楚,是 A20 结合 E2 或者 E3 还是 A20 对 E2/E3 进行了修饰?这需要后续试验的进一步验证。同时有文献报导,A20 可以直接通过 K63 多聚泛素化与 NF- κ B 的 NEMO 结合来抑制 IKK 活化,同时活化后的 IKK 的多聚泛素化链也可通过招募 A20 来抑制其活化,从而形成一个正反馈起到双重作用^[12]。

CYLD 同样也是一种去泛素酶,亦通过特异性断开 K63 聚泛素链,抑制 IKK 活化^[13]。此外有研究表明,在动物和细胞模型中 CYLD 对 NEMO、TRAF6、RIP1 等共轭信号元件的泛素化水平有明显的调控作用^[13]。同样上述共轭信号元件也可受控于 A20,现阶段对于下调 NF- κ B 的活化为何需要多个 DUBs 同时参与泛素化的现象却又无法解释。因此有专家提出 CYLD 的功能依赖于细胞类型、A20 与 CYLD 对 NF- κ B 信号的调节存在时间先后顺序等假设,这需要后续试验的证实。

2.4.3 miR-146 microRNAs 是一类短单链非编码 RNA,一般结合在目标 mRNA 序列的 3'-UTR 区,主要通过降低 mRNA 稳定性/抑制其翻译来影响其蛋白的表达。miR-146 作为 microRNAs 中的一种,其对肿瘤的抑制作用逐渐被发现。在前炎症因子激活的 NF- κ B 信号通路可上调 miR-146 的表达,继而 miR-146 通过抑制 NF- κ B 的活化因子 TRAF6 和白介素受体 1

相关激酶(IRAK1)反过来下调 NF- κ B^[14]。在 miR-146 基因敲除小鼠中发现骨髓增生异常并伴随着淋巴瘤的生成,且骨髓增生异常与 NF- κ B 信号的增强有关^[15]。虽然众多数据支持 miR-146 的肿瘤抑制功能,然而 miR-146 可降低 DNA 修复酶 BRCA1 的表达显示了 miR-146 的致癌角色^[16]。对于其在细胞中充当抑癌/促癌角色取决于细胞环境及 NF- κ B 是否由 IRAK1 和 TRAF6 调控。

3 NF- κ B 抑制剂在肿瘤中的应用

NF- κ B 在炎症反应和肿瘤发生过程中的作用已较明确,因此通过抑制 NF- κ B 信号通路上的多个环节可实现对肿瘤的治疗,如作用于 IKK、蛋白酶体、核内转运过程、NF- κ B 与 DNA 结合等环节。

3.1 化学制剂

3.2 IKK 抑制剂

IKK 复合体主要由 IKK- α 和 IKK- β 以及 IKK γ 组成,此复合体可使 I κ B 磷酸化、蛋白酶体降解进而诱导 NF- κ B 的表达。IKK- β 相对于 IKK- α 对 NF- κ B 的转录调控作用较为广泛,IKK- α 局限于某种类型细胞或刺激。近年来合成的 IKK 抑制剂通过抑制 IKK- α 和/或 IKK- β 来抑制 I κ B 的磷酸化,见表 1。

表 1 IKK 抑制剂对 IKK- β /IKK- α 的选择性及作用方式

Table 1 Selection of I κ B α kinase inhibitors and its action

Compound	IKK- β /IKK- α select inhibitor	Mechanism of action	Remarks	References
IMD-0354	IKK- β	Suppress I κ B α phosphorylation		[17]
IMD-0560	\	Suppress the phosphorylation of I κ B α and the DNA binding activity of NF- κ B		[18]
BMS-066	IKK- β /IKK- α		IKK- β IC ₅₀ =0.3 μ M, IKK- α IC ₅₀ =4 μ M	[19]
PS-1145	\	Suppress the phosphorylation of I κ B α	dose-dependent	[20]
SC-514	IKK- β	Inhibit IKK complex	competitive with ATP	[21]
ACHP	IKK- β /IKK- α		IKK- β IC ₅₀ =250 nM, IKK- α IC ₅₀ =8.5 nM	[22]
Bay32-5915	IKK- α	Suppress the phosphorylation of I κ B α	competitive with ATP	[23]
PMS1077		Combine with IKK- β	platelet-activating factor (PAF) antagonist	[24]
AS602868	IKK- β	Suppress the phosphorylation of I κ B α	competitive with ATP	[25]
NEMO binding domain peptide	\	Disrupt the association of recombinant NEMO with recombinant IKK- α or- β		[26]

Note: IMD-0354, N- (3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-chloro-2-hydroxy-benzamide; IMD-0560, N - (2,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-bromo-2-hydroxy-benzamide; BMS-066, 2-methoxy-N- ((6- (1-methyl-4- (methylamino)-1,6-dihydroimidazo [4,5-d]pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)pyridin-2-yl)m-ethyl) acetamide; PS-1145, N- (6-chloro-9H-b-carbolin-8-yl) nicotinamide; SC-514, 5- (thien-3-yl)- 3-aminot hiophene-2-carboxamide; ACHP, 2-amino-6- [2- (cyclopropylmethoxy)-6-hydroxy-phenyl] -4-piperidin-4-yl- nicotinonitrile; Bay32-5915, 8-hydroxyquinoline-2-carbox-yllic acid; PMS1077, 2-N,N-diethylaminocarbonyloxymethyl-1-diphenylmethyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl) piperazine hydrochloride

3.3 其他药物

非甾体抗炎药如阿司匹林、布洛芬可在一定程度上抑制 NF- κ B 的活性,缓解炎症;糖皮质激素通过与 p65 结合抑制其与 DNA 结合及上调 I κ B α 的表达从而双重抑制 NF- κ B 的活性。蛋白酶体抑制剂硼替佐米、来那度胺等通过抑制抑制 I κ B 降解在治疗多发性骨髓瘤上取得喜人的疗效^[27]。而蛋白酶体抑制剂 V1810 克服了由阿霉素、美法仑诱导的 NF- κ B 活性上调所引发的肿瘤耐药^[28]。在肝癌细胞中,用于急性胰腺炎的甲磺酸奈莫司汀可抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 激活,与对照组相比肝癌细胞凋亡现象更为明显^[29]。SN50 为一种带有细胞膜穿透信号的多肽,它能特异性地抑制 NF- κ B 的核定位信号(NLS),从而间接性地抑制 NF- κ B 的 DNA 结合活性^[30]。

3.4 中草药成分

随着国家对中药扶持政策的出台,中草药成分对 NF- κ B 的活性调节的研究如雨后春笋般。研究发现许多中草药成分如雷公藤甲素^[31]、姜黄素^[32]、扁蒴藤素^[33]、多元酚类^[34]均可对 NF- κ B 的活化起到抑制作用。雷公藤甲素不仅可抑制 NF- κ B 的转录还可下调 IL-6、Bcl-2、TNF、VEGF 等的表达,促进多发性骨髓瘤细胞凋亡。许多中草药成分除了对肿瘤有抑制作用之外,还能起到降低神经系统退行性疾病发病危险性或动脉硬化的作用。Liu 研究发现在脑缺血所引发的炎症中,姜黄素可通过改善过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)的活性抑制 NF- κ B 的激活从而对神经元起保护作用^[35]。Lu 等报导山奈酚通过抑制 NF- κ B 及信号转导与转录激活因子 STAT3 的激活从而避免了短暂性局灶卒中引起的脑损伤及神经炎症^[36]。中草药成分由于其疗效较为明确且无副作用,具有很大的应用情景。

3.5 生物制剂

近年来研究表明,小分子核酸如小干扰 RNA(siRNA)、反义寡核苷酸对 NF- κ B 的转录和翻译特异性生物疗法使得在肿瘤治疗上取得初步结果^[36]。Wu wei 等^[37]研究发现 NF- κ B 特异性 siRNA 能够抑制乳腺癌 HepG2 细胞的生长,在转染 NF- κ B 特异性 siRNA72 小时后发现 NF- κ B 的 mRNA 和蛋白下降了 93%和 62%。LI 等^[38]在体内外运用 siRNA 沉默 IKK ϵ ,发现胶质瘤细胞生长及入侵均受到抑制。TIAN 等^[39]对比了 p65 siRNA 和姜黄素对 ESCC 细胞的疗效,发现姜黄素的疗效更为显著。两者与 5-FU 联用通过抑制 NF- κ B 信号通路均能提高 ESCC 细胞对 5-FU 的敏感性,促进细胞凋亡。小分子干扰的现有研究局限于细胞及动物,其临床治疗效果及安全性有待于进一步考察。

4 小结与展望

总之,核转录因子 NF- κ B 对于炎症性疾病来说是“无孔不入”,对肿瘤的调控也是错综复杂。正因为 NF- κ B 涉及的生理及病理调控较广,所以研究者对 NF- κ B 这一经典的信号通路的研究热情不减。在不影响 NF- κ B 生理功能的前提下如何抑制在肿瘤中异常活化的 NF- κ B 是亟待解决的问题,无论是药物干预还是小分子靶向抑制 NF- κ B 的激活都具有很好的应用前景。

参考文献(References)

[1] Johnson R F, Witzel I I, Perkins N D. p53-dependent regulation of

mitochondrial energy production by the RelA subunit of NF-kappaB [J]. Cancer Res,2011,71(16):5588-5597

[2] Kawauchi K, Araki K, Tobiume K, et al. p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF-kappaB pathway and inhibits cell transformation[J]. Nat Cell Biol,2008,10(5):611-618

[3] Kawauchi K, Araki K, Tobiume K, et al. Loss of p53 enhances catalytic activity of IKKbeta through O-linked beta-N-acetyl glucosamine modification[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(9): 3431-3436

[4] Tsai P W, Shiah S G, Lin M T, et al. Up-regulation of vascular endothelial growth factor C in breast cancer cells by heregulin-beta 1. A critical role of p38/nuclear factor-kappa B signaling pathway [J]. J Biol Chem,2003,278(8):5750-5759

[5] 裴锋,张克亮. 核因子- κ B 和环氧化酶-2 在胃癌组织中的表达与肿瘤微血管形成的关系[J].华中科技大学学报(医学版),2007,36(03): 355-358

Pei Feng, Zhang Ke-liang. Expression of NF- κ B and COX-2 and the Relationship with Angiogenesis in Gastric Carcinoma [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2007,36(03):355-358

[6] 陈进伟,骆蓉,张广森,等. K562/A02 耐药细胞 NF- κ B 活性测定及葛根素部分逆转耐药效应的初步研究[J].中华血液学杂志,2006,27(07):482-484

Chen Jin-wei, Luo Rong, Zhang Guang-sen, et al. NF-kB activity assay and partially reverse drug resistance of puerarin in resistant cell lines K562 [J]. China Journal of Haematology, 2006,27 (07): 482-484

[7] 王磊,王治东,郝玉娥,等. Toll 样受体 5 激动剂 CBLB502 蛋白的辐射防护作用[J].国际药学研究杂志,2012,39(03):225-231

Wang Lei, Wang Zhi-dong, Hao Yu-e, et al. Radioprotection activity of Toll-like receptor 5 agonist CBLB502 protein [J]. J Int Pharm Res, 2012,39(03):225-231

[8] Lin C, Song L, Gong H, et al. Nkx2-8 down regulation promotes angiogenesis and activates NF-kappaB in esophageal cancer [J]. Cancer Res, 2013,73(12):3638-3648

[9] Meylan E, Dooley A L, Feldser D M, et al. Requirement for NF-kappaB signalling in a mouse model of lung adenocarcinoma[J]. Nature,2009,462(7269):104-107

[10] Cooks T, Pateras I S, Tarcic O, et al. Mutant p53 prolongs NF-kappaB activation and promotes chronic inflammation and inflammation-associated colorectal cancer[J]. Cancer Cell,2013,23(5): 634-646

[11] Wertz I E, O'Rourke K M, Zhou H, et al. De-ubiquitination and ubiquitin ligase domains of A20 downregulate NF-kappaB signalling [J]. Nature, 2004,430(7000):694-699

[12] Hymowitz S G, Wertz I E. A20: from ubiquitin editing to tumour suppression[J]. Nat Rev Cancer,2010,10(5):332-341

[13] Sun S C. CYLD: a tumor suppressor deubiquitinase regulating NF-kappaB activation and diverse biological processes[J]. Cell Death Differ, 2010,17(1):25-34

[14] Boldin M P, Taganov K D, Rao D S, et al. miR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation, and cancer in mice [J]. J Exp Med, 2011,208(6):1189-1201

[15] Starczynowski D T, Kuchenbauer F, Wegrzyn J, et al.

- MicroRNA-146a disrupts hematopoietic differentiation and survival [J]. *Exp Hematol*, 2011,39(2):167-178
- [16] Garcia A I, Buisson M, Bertrand P, et al. Down-regulation of BRCA1 expression by miR-146a and miR-146b-5p in triple negative sporadic breast cancers[J]. *EMBO Mol Med*, 2011,3(5):279-290
- [17] Onai Y, Suzuki J, Maejima Y, et al. Inhibition of NF- κ B improves left ventricular remodeling and cardiac dysfunction after myocardial infarction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007,292(1):H530-H538
- [18] Wakatsuki S, Suzuki J, Ogawa M, et al. A novel IKK inhibitor suppresses heart failure and chronic remodeling after myocardial ischemia via MMP alteration [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2008,12(12):1469-1476
- [19] Watterson S H, Langevine C M, Van Kirk K, et al. Novel tricyclic inhibitors of IKK2: Discovery and SAR leading to the identification of 2-methoxy-N-((6-(1-methyl-4-(methylamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrrolo [2,3-b]pyridin-7-yl) pyridin-2-yl)methyl)acetamide (BMS-066) [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011,21(23):7006-7012
- [20] Singh S, Shi Q, Bailey S T, et al. Nuclear factor-kappaB activation: a molecular therapeutic target for estrogen receptor-negative and epidermal growth factor receptor family receptor-positive human breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007,6(7):1973-1982
- [21] Choo M K, Sakurai H, Kim D H, et al. A ginseng saponin metabolite suppresses tumor necrosis factor-alpha-promoted metastasis by suppressing nuclear factor-kappaB signaling in murine colon cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2008,19(3):595-600
- [22] Sanda T, Asamitsu K, Ogura H, et al. Induction of cell death in adult T-cell leukemia cells by a novel IkappaB kinase inhibitor [J]. *Leukemia*, 2006,20(4):590-598
- [23] Pletz N, Schon M, Ziegelbauer K, et al. Doxorubicin-induced activation of NF-kappaB in melanoma cells is abrogated by inhibition of IKKbeta, but not by a novel IKKalpha inhibitor [J]. *Exp Dermatol*, 2012,21(4):301-304
- [24] Shi J, Chen J, Serradji N, et al. PMS1077 sensitizes TNF-alpha induced apoptosis in human prostate cancer cells by blocking NF-kappaB signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2013,8(4):e61132
- [25] Lounnas N, Frelin C, Gonthier N, et al. NF-kappaB inhibition triggers death of imatinib-sensitive and imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells including T3151 Bcr-Abl mutants [J]. *Int J Cancer*, 2009,125(2):308-317
- [26] von Bismarck P, Winoto-Morbach S, Herzberg M, et al. IKK NBD peptide inhibits LPS induced pulmonary inflammation and alters sphingolipid metabolism in a murine model[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012,25(3):228-235
- [27] Fuchs O. Targeting of NF-kappaB signaling pathway, other signaling pathways and epigenetics in therapy of multiple myeloma [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2013,13(1):16-34
- [28] Meinel F G, Mandl-Weber S, Baumann P, et al. The novel, proteasome-independent NF-kappaB inhibitor V1810 induces apoptosis and cell cycle arrest in multiple myeloma and overcomes NF-kappaB-mediated drug resistance[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010,9(2):300-310
- [29] Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, et al. Inhibition of nuclear factor-kappaB enhances the antitumor effect of tumor necrosis factor-alpha gene therapy for hepatocellular carcinoma in mice [J]. *Surgery*, 2013,154(3):468-478
- [30] Li Z M, Pu Y W, Zhu B S. Blockade of NF-kappaB nuclear translocation results in the inhibition of the invasiveness of human gastric cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2013,6(2):432-436
- [31] Krosch T C, Sangwan V, Banerjee S, et al. Triptolide-mediated cell death in neuroblastoma occurs by both apoptosis and autophagy pathways and results in inhibition of nuclear factor-kappa B activity [J]. *Am J Surg*, 2013,205(4):387-396
- [32] Langone P, Debata P R, Rosario I J, et al. Coupling to a glioblastoma-directed antibody potentiates anti-tumor activity of curcumin[J]. *Int J Cancer*, 2013,19
- [33] Yang J, Han Y, Chen C, et al. EGCG attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammation by suppression of PKC and NF-kappaB signaling in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Life Sci*, 2013,92(10):589-597
- [34] Yu L, Chen C, Wang L F, et al. Neuroprotective effect of kaempferol glycosides against brain injury and neuroinflammation by inhibiting the activation of NF-kappaB and STAT3 in transient focal stroke[J]. *PLoS One*, 2013,8(2):e55839
- [35] Liu Z J, Liu W, Liu L, et al. Curcumin Protects Neuron against Cerebral Ischemia-Induced Inflammation through Improving PPAR-Gamma Function [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013,2013:470975
- [36] Schopf L, Savinainen A, Anderson K, et al. IKKbeta inhibition protects against bone and cartilage destruction in a rat model of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2006,54(10):3163-3173
- [37] Wu W, Yao D, Wang Y, et al. Suppression of human hepatoma (HepG2) cell growth by nuclear factor-kappaB/p65 specific siRNA[J]. *Tumour Biol*, 2010,31(6):605-611
- [38] Li H, Chen L, Zhang A, et al. Silencing of IKKepsilon using siRNA inhibits proliferation and invasion of glioma cells in vitro and in vivo [J]. *Int J Oncol*, 2012,41(1):169-178
- [39] Tian F, Zhang C, Tian W, et al. Comparison of the effect of p65 siRNA and curcumin in promoting apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma cells and in nude mice [J]. *Oncol Rep*, 2012,28(1):232-240