

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.26.049

NF- κ B 在肿瘤放疗中的分子机制*张祖凯 综述, 王 阁[△] 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤放疗中心, 重庆 400042)

关键词: 放射疗法; NF- κ B; 免疫系统; 基因转录; DNA 损伤; 血管生成因子

中图分类号: R730.55

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)26-3533-03

一直以来放疗被临床上广泛地应用于治疗各种类型的良性和恶性肿瘤, 50% 以上被诊断为肿瘤的患者都接受放射治疗, 具有非侵袭性和避免了引起强烈的全身毒性的特点。研究发现放疗可以引起机体信号通路的应答, 最终干扰基因转录, 从而杀伤肿瘤细胞, 抑制肿瘤生长, 达到治疗的效果。最新的研究指出 NF- κ B 是肿瘤细胞内调节炎症反应、致癌作用和放射的关键分子。生理情况下, NF- κ B 介导的信号通路能够激活抗凋亡基因和下调促凋亡因子的表达, 从而诱导肿瘤细胞的生长。随着研究的深入, 发现放疗能够诱导 NF- κ B 的激活, 但是活化的 NF- κ B 对肿瘤患者具有双重作用, 一方面通过诱导 DNA 双链损伤, 产生细胞因子等抑制肿瘤的生长, 保护正常细胞免受放疗损伤; 另一方面, 也能够通过产生抗凋亡因子、血管生成因子等促进细胞存活, 形成致癌作用, 导致肿瘤生长^[1]。由此可知, NF- κ B 在肿瘤患者放疗的疗效中是一把双刃剑, 关于它的分子机制近年也做了详细的研究, 本文将对其作一综述。

1 NF- κ B 分子

NF- κ B 是一组在不同的生理过程中调节基因表达的蛋白二聚体家族。哺乳动物的 NF- κ B 家族包括 5 种相关蛋白质, 分别是: p65 (RelA)、RelB、c-Rel、p50/p105 (NF- κ B1) 和 p52 (NF- κ B2), 其氨基酸都有一个 REL 同源性的结构域 (REL homology domain, RHD)^[2]。NF- κ B 过表达于肿瘤细胞中, 主要原因在于即将死亡细胞产生的危险信号能够诱导它的表达上调。其活性受到多种因素的调节, 比如微生物和其他的促炎性细胞因子可以激活 NF- κ B, 最终通过合成细胞因子、抗微生物肽从而引起局部的炎症反应正向调节宿主的免疫应答; 此外, DNA 的损伤、肿瘤坏死因子 (TNF) 受体 1 (TNF R1) 也能诱导 NF- κ B 的激活^[3]; 另一方面, 最近的研究指出 IL-4 能够抑制 NF- κ B 信号通路的激活^[4]。在机体中, NF- κ B 介导的信号通路对 T 细胞、B 细胞和抗原提呈细胞 (APC) 发育和功能的维持具有关键的调节作用^[5], 进而调节免疫事件, 比如细胞因子的转录、微生物的吞噬、细胞的分化以及细胞的增殖等^[6]。

2 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 介导的信号通路是一个抗凋亡的信号通路, 经典的 NF- κ B 信号通路如下: 未激活的 NF- κ B 以二聚体的形式存在于细胞质中, 与 κ B 抑制分子 (inhibitors of κ B, I κ Bs) 结合, 掩盖了 NF- κ B 中的核定位序列 (nuclear localization sequence, NLS), 阻止 NF- κ B 向核移位。研究发现所有的激活 NF- κ B 的信号通路都通过活化 I κ B 激酶复合物 (I κ B kinase complex, IKK) 完成生理功能。IKK 包括 IKK α 、IKK β 和 IKK γ /NEMO

三个亚基, 其中 IKK β 是催化亚基。磷酸化的 IKK β 激活 IKK, 活化的 IKK 磷酸化 I κ B, 启动 I κ B 的多位点泛素化, 随后诱导蛋白酶体对其快速的降解, 因此暴露了 NLS 的 p65、p50^[1], 诱导 NF- κ B 转移入细胞核中, 调节多于 200 个目标基因的转录^[6], 包括激活抗凋亡基因和下调促凋亡因子的表达, 例如 PTEN, 最终抑制肿瘤细胞的凋亡、诱导肿瘤细胞的分化、增生、侵袭、代谢、耐药性、抗放射性和炎症反应^[7]。

3 NF- κ B 在肿瘤放疗中对肿瘤的生长具有促进和抑制作用

最初的研究指出肿瘤放疗能够激活 NF- κ B 信号通路, 进而调节多种凋亡基因和抗凋亡基因的表达, 产生复杂的生理作用。深入的研究指出肿瘤细胞和肿瘤间质细胞中 DNA 的损伤可能通过 NF- κ B 信号通路促进肿瘤的存活^[5], 进一步地, Sun 等^[8]认为肿瘤间质细胞如成纤维细胞中 NF- κ B 的激活, 可以活化 WNT 16B 促进肿瘤细胞的存活和抵制化学放疗造成的肿瘤杀伤作用; 此外, 他们指出在乳腺肿瘤细胞中 NF- κ B 的激活, 可以上调促炎性细胞因子 IL-6 的表达, 进而促进肿瘤的生长; 相反地, Lin 等^[7]提到 NF- κ B 信号通路的激活能够阻碍肿瘤的生长, 从而达到治疗肿瘤的目的; Bentires-Alj 等^[9]的报道指出抑制 NF- κ B 的活性, 可以通过下调 MDR1 基因的表达, 使得直肠癌细胞 HCT15 对柔红霉素的耐药性更敏感; Cusack 等^[10]最初的研究也显示了应用 NF- κ B 的上游抑制物 I κ B 可以提高杀伤结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌等肿瘤的能力。因此, 从上可以得出 NF- κ B 介导的信号通路在肿瘤的放疗中具有双重作用。

4 NF- κ B 在肿瘤放疗中的分子机制4.1 放疗上调 TNF 表达激活 NF- κ B 促进或者抑制肿瘤生长

TNF 是一种具有多项生物学效应的蛋白质, 是第 1 个应用于肿瘤生物学治疗的细胞因子^[4]。激活的巨噬细胞、NK 细胞、T 淋巴细胞和其他类型的免疫细胞能够分泌 TNF。至今为止, 研究发现细胞中 TNF-R 共有 3 组 29 种。Huang 等^[11]指出放疗能够加强 Renca 肿瘤细胞产生细胞因子 TNF, 另外也有学者指出放疗能够诱导 TNF 基因的转录, 上调 TNF 的表达。由上可知, 放疗能够上调 TNF 的表达。表达增高的 TNF 与细胞质中 TIM (TRAF-interacting motifs) 结合, 进而募集 TNF-R 相关因子 (TNF-R associated factor, TRAF) 家族成员, 激活受体交联蛋白 (receptor-interacting protein, RIP), 最终激活 NF- κ B 信号通路。活化的 NF- κ B 信号通路通过以下几个途径作用于放疗中的肿瘤细胞: (1) 在人类卵巢上皮肿瘤细胞中发现, 活化的 NF- κ B 诱导抗凋亡蛋白 FLIP 的过表达, 高表达的 FLIP 抑制该肿瘤细胞对 TNF 所诱导的促凋亡信号的敏感

* 基金项目: 吴阶平医学基金资助项目 (320675012177)。 作者简介: 张祖凯 (1986—), 本科, 技师, 主要从事非小细胞肺癌脑转移放疗方面的研究。 [△] 通讯作者, Tel: 13908379951; E-mail: wangge7000@sina.com。

性,最终抑制细胞的凋亡;(2)活化的 NF- κ B 诱导一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的表达。NOS 能够调节 TNF 信号通路,抑制 TNF 所诱导产生的关键促凋亡因子信号转导事件的发生,加强 TNF 中介的后期 PCD 效应。加之,在一些肿瘤细胞系中,发现抑制 NOS,能够阻止 TNF 中介的 PCD 作用。最终,激活的 NF- κ B 能够促进肿瘤细胞存活、血管形成、侵袭和激活抗凋亡的信号通路,同时启动机体的促炎性反应,进而中介放疗引起的早期和晚期对正常组织的损伤。

另一方面,Lemaoult 等^[12]提出某些肿瘤细胞通过在表面表达人白细胞抗原 G(human leukocyte antigen G, HLA-G),进而保护肿瘤细胞免受 NK 细胞和 CD8+ T 淋巴细胞的细胞毒性作用,逃脱机体的免疫监督^[13],从而促进肿瘤的生长。Zidi 等^[14]认为放疗诱导产生的 TNF 而被激活的 NF- κ B,依赖非金属蛋白酶降解的机制,通过蛋白水解、脱落而下调肿瘤表面 HLA-G 分子的表达,加强机体自身的免疫作用,最终抑制肿瘤的生长。

4.2 放疗通过活化 Akt 激活 NF- κ B 信号通路促进肿瘤生长

研究发现放疗通过改变 GSH : GSSG 的比率,从而引起细胞质中线粒体氧化还原平衡的改变,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的激活,活化的 ROS 和 RNS 抑制蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatases, PTPase),进而激活下游的受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs),接着活化下游蛋白 Akt,激活的 Akt 活化 NF- κ B,随后激活的 NF- κ B 进入细胞核,与 DNA 启动子的 kB 位点结合,募集转录辅激活因子和转录辅阻遏物从而调节目的基因的转录^[1]。此外,ROS 也可以直接磷酸化 NEMO(NF- κ B essential modulator),激活 NF- κ B 信号通路,但是后者相对于前者,作用微小^[5]。激活的 NF- κ B 调节基因的转录,包括促进血管的形成、加强肿瘤的侵袭能力等,最终导致肿瘤生长。

4.3 放疗通过损伤 DNA 双链激活 NF- κ B 抑制肿瘤生长 放疗诱导的 DNA 双链损伤(DNA double strand breaks, DSBs),直接通过压力信号作用于细胞核中的 NEMO,促使其被 SUMO 修饰,从而防止 NEMO 的出核转运;同时磷酸化 ATM(ataxia-telangiectasia mutated);活化的 ATM 磷酸化被 SUMO 修饰的 NEMO,使得 SUMO 从 NEMO 上解离,进而诱导泛素附着于 NEMO;最终通过活化的 NEMO 和 ATM 相互作用,激活 IKK 复合物,接着激活如上所述的经典的 NF- κ B 信号通路,诱导目的基因的转录,从而抑制放疗引起的对正常细胞中 DNA 的损伤和染色体的重排,激活机体的免疫监督系统,杀伤肿瘤细胞新生物和诱导恶性细胞凋亡,最终抑制肿瘤生长。即使有研究认为放疗诱导的 NF- κ B 的激活是短暂的,但是活化的 NF- κ B 信号大大衰减了由放疗引起的对正常细胞的杀伤作用。

5 以 NF- κ B 为靶点提高放疗敏感性的临床药物

研究认为应用基因治疗,上调 I κ B 抑制物的表达,能够加强放疗诱导的肿瘤细胞凋亡;此外,临床上也采用合成药物来抑制 NF- κ B 的活性。例如,一种植物多酚姜黄素。Sandur 等^[15]发现在结肠癌患者中,姜黄素能够灵敏地抑制由放疗引起的 NF- κ B 的激活;Kunnumakkara 等^[16]也得出类似的结论。进一步的研究发现姜黄素是通过抑制 NF- κ B 的上游激活分子,例如抑制 IKK 和 Akt 的激活,从而负向调节 NF- κ B 信号通路,抑制 NF- κ B 中介的抗凋亡、细胞增生、血管形成等生理过程,最终杀死肿瘤细胞,抑制肿瘤的生长,达到临床治疗肿

瘤的效果;此外,也有研究指出姜黄素还能抑制放疗诱导的 TNF 的产生,虽然 TNF 可以诱导 NF- κ B 的激活,而最近的研究指出 TNF 能够通过诱导肿瘤细胞凋亡和激活免疫系统而引起机体非特异性的炎症应答和参与肿瘤特异性的免疫反应。因此,姜黄素在肿瘤患者放疗的疗效中具有双重作用。另外,还有染料木黄酮,通过改变调节细胞的细胞周期蛋白 B 等使细胞停留在有丝分裂 G₂/M 期,抑制 NF- κ B 信号通路的激活^[17];欧甘菊,通过下调 NF- κ B 下游抗凋亡蛋白 sod2 和抗氧化酶的表达抑制 NF- κ B 信号通路的活化^[18];万珂,通过抑制泛素-蛋白酶体系间接抑制 IKK 的激活,进而抑制 NF- κ B 信号通路的激活。

6 展 望

综上所述,NF- κ B 在肿瘤患者的放疗中具有双重作用,即一方面可以通过调节免疫系统、基因表达、细胞因子等促进肿瘤细胞的生长,例如促进肿瘤局部血管的形成和抑制凋亡信号通路的激活;另一方面,也可以启动机体的免疫系统杀伤肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞的生长。与此同时,研究者也得出一些新的进展,例如 Hald 等^[19]提出在非小细胞肺癌患者手术后放疗中,肿瘤间质细胞 CD4 或者 CD8 表达的降低提示患者有一个不好的预后;Vaid 等^[20]发现西利马林能够保护皮肤中的 DCs 细胞免受放疗所引起的 DNA 损伤,由此加强 DCs 细胞的抗原递呈作用,促进机体对肿瘤的免疫应答;Wang 等^[21]提到 SCH602539,一个选择性蛋白酶激活受体 1 的拮抗剂,可以减弱放疗引起的早期肠道黏膜炎等等。目前,以 NF- κ B 为靶点的药物已经在临床上采用,那么在放疗的同时,如何合理的搭配各种药物及选择药物、放疗的剂量,进而充分发挥放疗对肿瘤细胞的杀伤作用,减少放疗对正常组织的杀伤效应,仍然是目前临床和基础的研究热点。

参考文献:

- [1] Deorukhkar A, Krishnan S. Targeting inflammatory pathways for tumor radiosensitization[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(12):1904-1914.
- [2] Roshak AK, Callahan JF, Blake SM. Small-molecule inhibitors of NF-kappaB for the treatment of inflammatory joint disease [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2002, 2(3):316-321.
- [3] Parker JJ, Jones JC, Strober S, et al. Characterization of direct radiation-induced immune function and molecular signaling changes in an antigen presenting cell line[J]. *Clin Immunol*, 2013, 148(1):44-55.
- [4] de Azevedo MT, Saad ST, Gilli SC. IL4 and IFNalpha generation of dendritic cells reveals great migratory potential and NF-kB and cJun expression in IL4DCs[J]. *Immunol Invest*, 2013, 42(8):711-725.
- [5] Magné N, Toillon RA, Bottero V, et al. NF-kappaB modulation and ionizing radiation: mechanisms and future directions for cancer treatment[J]. *Cancer*, 2006, 231(2):158-168.
- [6] Scheiderei C. IkappaB kinase complexes: gateways to NF-kappaB activation and transcription[J]. *Oncogene*, 2006, 25(51):6685-6705.
- [7] Lin Y, Bai L, Chen W, et al. The NF-kappaB activation pathways, emerging molecular targets for Cancer preven-

- tion and therapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(1):45-55.
- [8] Sun Y, Campisi J, Higano C, et al. Treatment-induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B[J]. *Nat Med*, 2012, 18(9):1359-1368.
- [9] Bentires-Alj M, Barbu V, Fillet M, et al. NF-kappaB transcription factor induces drug resistance through MDR1 expression in cancer cells[J]. *Oncogene*, 2003, 22(1):90-97.
- [10] Cusack JC Jr. Overcoming antiapoptotic responses to promote chemosensitivity in metastatic colorectal cancer to the liver[J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(8):852-862.
- [11] Huang J, Wang Y, Guo J, et al. Radiation-induced apoptosis along with local and systemic cytokine elaboration is associated with DC plus radiotherapy-mediated renal cell tumor regression[J]. *Clin Immunol*, 2007, 123(3):298-310.
- [12] Lemaout J, Rouas-Freiss N, Carosella ED. Immunotolerogenic functions of HLA-G: relevance in transplantation and oncology[J]. *Autoimmun Rev*, 2005, 4(8):503-509.
- [13] Michelin S, Gallegos CE, Dubner D, et al. Ionizing radiation modulates the surface expression of human leukocyte antigen-G in a human melanoma cell line[J]. *Hum Immunol*, 2009, 70(12):1010-1015.
- [14] Zidi I, Guillard C, Marcou C, et al. Increase in HLA-G1 proteolytic shedding by tumor cells: a regulatory pathway controlled by NF-kappaB inducers[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(22):2669-2681.
- [15] Sandur SK, Deorukhkar A, Pandey MK, et al. Curcumin modulates the radiosensitivity of colorectal cancer cells by suppressing constitutive and inducible NF-kappaB activity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(2):534-542.
- [16] Kunnumakkara AB, Diagaradjane P, Guha S, et al. Curcumin sensitizes human colorectal cancer xenografts in nude mice to gamma-radiation by targeting nuclear factor-kappaB-regulated gene products[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(7):2128-2136.
- [17] Raffoul JJ, Wang Y, Kucuk O, et al. Genistein inhibits radiation-induced activation of NF-kappaB in prostate Cancer cells promoting apoptosis and G₂/M cell cycle arrest [J]. *BMC Cancer*, 2006, 6:107.
- [18] Sun Y, St Clair DK, Fang F, et al. The radiosensitization effect of parthenolide in prostate cancer cells is mediated by nuclear factor-kappaB inhibition and enhanced by the presence of PTEN [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(9):2477-2486.
- [19] Hald SM, Bremnes RM, Al-Shibli K, et al. CD4/CD8 co-expression shows Independent prognostic impact in resected non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2013, 80(2):209-215.
- [20] Vaid M, Prasad R, Singh T, et al. Silymarin inhibits ultraviolet radiation-induced immune suppression through DNA repair-dependent activation of dendritic cells and stimulation of effector T cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(8):1066-1076.
- [21] Wang J, Kulkarni A, Chintala M, et al. Inhibition of protease-activated receptor 1 ameliorates intestinal radiation mucositis in a preclinical rat model [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(1):208-214.

(收稿日期:2014-04-08 修回日期:2014-06-13)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.26.050

输尿管软镜在我国泌尿外科的临床应用

廖玉平 综述,胡自力[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院泌尿外科 400010)

关键词:输尿管镜检查;肾结石;碎石术

中图分类号:R699

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)26-3535-04

输尿管软镜具备微创、安全和有效的特点,正受到国内越来越多的泌尿外科医生所使用和重视。在欧美发达国家,输尿管软镜技术是泌尿外科微创治疗技术的重要组成部分,被临床广泛大量的开展应用;通过检索 1990 年 1 月至 2013 年 5 月 CNKI、万方、维普、CBM、PubMed 等数据库,回顾并分析我国大陆学者公开发表的输尿管软镜临床应用文献,了解我国输尿管软镜的临床应用情况。

1 我国输尿管软镜临床应用相关文献概况

通过检索,阅读摘要或全文,国内首篇临床报道为李炎唐

等^[1]于 1992 年发表于《中华泌尿外科杂志》,至目前共有全国 132 家单位发表 230 篇输尿管软镜临床应用文献;英文文献 8 篇,中文期刊文献 222 篇。1992 年至 2007 年 16 年共 53 篇,2008 年至 2013 年输尿管软镜相关文献逐年增加,分别为 9、15、22、26、63、42 篇。208 篇(90.4%)为病例报告或经验介绍,11 篇(4.8%)为回顾性病例对照研究,11 篇(4.8%)为手术配合与护理。关于输尿管软镜处理泌尿系结石文献 171 篇,诊治泌尿系非结石疾病 55 篇,4 篇报道同时包含结石和非结石病例。175 篇泌尿系结石报道中,27 篇全文中仅提及使用软镜,