

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.05.021

· 综 述 ·

NF-κB 在前列腺癌发生中的作用及可能机制

韩 慧 综述, 许 青 审阅(上海同济大学附属第十人民医院 肿瘤科, 上海 200072)

[摘要] 前列腺炎是前列腺癌的危险因素之一,核转录因子-κB(nuclear factor κB, NF-κB)在前列腺炎诱发前列腺癌的过程中起重要作用。作为炎症环境特点之一的缺氧与参与免疫应答的 Toll 样受体,均可激活 NF-κB;同时炎症细胞亦可通过 NF-κB 影响肿瘤的生物行为;此外,NF-κB 与其他前炎症因子间存在交互作用。NF-κB 通过多途径调控肿瘤生长,包括促凋亡、抑增殖,介导肿瘤侵袭、转移和血管生成,同时可能诱导前列腺癌向雄激素非依赖性阶段演进。抗炎及针对 NF-κB 的靶向治疗为前列腺癌的治疗提供新思路,有待进一步深入研究。

[关键词] 核转录因子-κB(NF-κB);前列腺肿瘤;前列腺炎;雄激素非依赖性

[中图分类号] R737.25; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)05-0579-05

Role and possible mechanism of NF-κB in tumorigenesis of prostate cancer

HAN Hui, XU Qing (Department of Oncology, No. 10 People's Hospital of Shanghai, Tongji University, Shanghai 200072, China)

[Abstract] Prostatitis is a risk factor of prostate cancer. Nuclear factor-κB(NF-κB) plays an important role in the tumorigenesis of prostate cancer induced by prostatitis. Hypoxia, a marker of inflammation, and Toll like receptors both can activate NF-κB. Inflammatory cells can regulate the biological behavior of tumors through NF-κB. Moreover, NF-κB has a cross-talk with many pro-inflammatory factors. NF-κB regulates tumor growth through various ways, including apoptosis promotion and proliferation suppression, mediation of invasion, metastasis and angiogenesis of tumors; NF-κB also can induce progression of prostate cancer from the androgen-dependent to the androgen-independent stage. Anti-inflammation and NF-κB-targeting therapies cast new lights on prostate cancer treatment, which deserves further study.

[Key words] NF-κB; prostate neoplasmas; prostatitis; androgen-independent

[Chin J CancerκBiother, 2010, 17(5): 579-583]

19 世纪, Virchow^[1]首先认识到炎症和肿瘤的关系。如今人们普遍认为,炎症在多种肿瘤中扮演重要角色。其中,前列腺炎被认为可增加前列腺癌的发生率。相关流行病学研究^[2]也发现,有前列腺炎病史的男性患前列腺癌的风险增加。最近一项荟萃分析^[3]提示,临床确诊或有症状的前列腺炎的男性患前列腺癌的相对风险增加。Abdel-Meguid 等^[4]发现,慢性前列腺炎与良性前列腺增生、前列腺癌密切相关。

近年来,核转录因子-κB(nuclear factor-kappaB, NF-κB)被认为是包括前列腺癌在内的、炎症诱发肿瘤生长和进展的关键因子,同时也是肿瘤监控和耐药的重要调节因子。

1 NF-κB 家族概况

NF-κB 家族是由 Rel 蛋白家族成员组成的同源/异源二聚体蛋白,哺乳动物表达 5 种 Rel 蛋白,

分为两大类^[5]:第一类包括 RelA(p65)、c-Rel 和 RelB,这些蛋白直接作为成熟产物合成,而不需蛋白水解作用。第二类被 Nfkb1 和 Nfkb2 基因编码,基因首先编码出巨大的前体蛋白 p105 和 p100,然后再分别通过蛋白水解作用,形成成熟的 p50 和 p52 NF-κB 蛋白。NF-κB 家族的每个成员都有一个保守的 N 末端,称作 Rel 同源区,其包括二聚化、核定位和 DNA 结合区^[6]。NF-κB 以两种无活性形式存在于细胞质中:(1)与 IκB 结合形成复合物;(2)以其前体形式 p100 或 p105 存在。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30872591)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30872591)

[作者简介] 韩慧(1985-),女,辽宁省沈阳市人,临床医学七年制在读。E-mail:hanhui0910@hotmail.com

[通信作者] 许青(XU Qing, corresponding author), E-mail: xuqingmd@yahoo.com

多种刺激因子均可激活 NF- κ B, 其中包括引起炎症反应的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、细菌以及细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、病毒颗粒及病毒蛋白、双链 RNA、生理及化学应激、化疗药物和 γ 射线等^[7]。

2 前列腺炎—NF- κ B—前列腺癌

2.1 缺氧环境的影响

在一系列慢性炎症环境中, 缺氧既是生理性刺激又是微环境特点。在炎症区中缺氧的出现可能与组织氧化代谢增加 (如炎症细胞浸润) 和血流灌注效率降低 (血管结构缺失和血液渗出) 有关。各种动物模型中, 暴露在缺氧环境中的细胞可引起 I κ B 激酶 IKK β 的激活^[8]。缺氧环境中, 重要炎症基因通过 NF- κ B 依赖性途径直接被激活, 其中包括环氧合酶-2 (cyclooxygenase 2, COX-2)、TNF- α 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、巨噬细胞炎性蛋白-2 (macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)^[9]。另外, NF- κ B 与缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 之间也有交互作用, NF- κ B 不仅上调 HIF-1 α 基因转录, 而且基础 NF- κ B 水平也是 HIF-1 α 表达的前提^[8]; HIF 可通过上调 p65 和 IKK α 影响 NF- κ B 信号途径^[10]。而缺氧微环境同时也是多数实体瘤的特征之一。在 PC-3 细胞系中, 缺氧诱导白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、趋化因子受体 1 (CXCR1)、趋化因子受体 2 (CXCR2) 表达, 抑制 HIF-1 和 NF- κ B 的转录活性可削弱 CXCR1、CXCR2 的表达^[11]。Andrusewicz 等^[12]对前列腺癌病理组织研究发现, Gleason 评分与 HIF-1 α 和作为血管密度指标的 CD34 有关。

2.2 特定受体调节

Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 通过识别侵入体内的微生物进而激活免疫细胞的应答, 被认为在固有免疫中起关键作用。TLR 介导识别病原相关分子模式 (pathogen associated molecular pattern, PAMP), 结合后启动一系列复杂的信号过程, 包括激活衔接蛋白 MyD88、MAL、TRIF、TRAM, 最终引起 NF- κ B 的激活^[13]。前列腺癌细胞系 DU145 可表达 TLR4, 并且 TLR4 激活剂可激活 NF- κ B, 诱导下游基因表达; 抑制 MyD88 和 MAL 可降低 LPS 介导的 NF- κ B 激活^[14]。TLR 对 NF- κ B 的调控作用提示炎症向肿瘤进展的又一可能机制。

2.3 炎症细胞调控

在大鼠早期和晚期前列腺癌模型中, 发现单核

细胞的浸润和 p65 表达的增加具有一致性, 选择性的 COX-2 抑制剂塞来昔布可降低单核细胞的浸润, 抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和 p65 的表达, 诱导细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞生长^[15]。Zhu 等^[16]报告了巨噬细胞与前列腺癌细胞之间独特的相互作用, 其调节雄激素受体拮抗剂存在下肿瘤的生物行为, 从而介导激素抵抗。

2.4 相关细胞信号转导分子的参与

作为癌前炎症的特殊调节分子, 信号转导与转录活化分子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的激活介导促肿瘤炎症环境的形成^[17]。同时 STAT-3 与肿瘤细胞增殖、侵袭、血管形成和转移密切相关^[18]。STAT3 与 NF- κ B 信号途径之间存在交互作用。DU145 细胞系中 STAT3 可通过增加磷酸化 RelA 的核内停留, 从而维持 NF- κ B 的活性^[19]。另外, 同样是在前列腺癌细胞系, 研究^[20]发现 STAT3 还可诱导 p100 水解为 p52, 并且此过程需要转录共活化分子 CBP/p300 介导的乙酰化作用; 同时 STAT3 的激活也上调 HIF 的活性, 阻断 STAT3 可下调 HIF-1 α 的表达, 从而控制血管内皮生长因子的表达, 抑制肿瘤血管生成。另一细胞信号转导通路 PI3K-AKT 为 HIF-1 α 激活所必须^[21]。

3 NF- κ B 调控前列腺癌生长的途径

多项研究^[22-23]表明, NF- κ B 在一系列前列腺癌细胞系和前列腺癌动物模型中持续激活。Domingo-Domenech 等^[24]通过对前列腺癌组织免疫组化研究发现, 66.3% 的前列腺癌组织细胞胞质 NF- κ B 染色阳性, 54.7% 胞核染色阳性; 并且 NF- κ B 的核转位与生化复发 (即 PSA 水平复升) 有关。

3.1 NF- κ B 对细胞凋亡与增殖的影响

Beg 等^[25]证实, NF- κ B 具有抑制细胞凋亡作用, 实验发现剔除 RelA 基因的胎鼠发育到妊娠中期时, 死于大片肝细胞的凋亡^[26], 其机制是通过肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1) 介导。HER2 作为一种生长因子受体, 在乳腺癌、前列腺癌等多种癌症中过度表达, 它部分地通过激活 NF- κ B 发挥作用。因此, 细胞因子和细胞因子受体或受到 NF- κ B 的调控, 或通过激活 NF- κ B 介导细胞增殖。某些细胞周期蛋白也由 NF- κ B 调控, 如 cyclin D1 在启动子区域有两个 NF- κ B 结合位点, 其使细胞由 G₁ 期进入 S 期^[7]。

3.2 NF- κ B 介导前列腺癌细胞侵袭和血管生成

NF- κ B 可增强多种基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 及尿激酶型纤溶酶原激活

物(urokinase plasminogen activator, uPA)的表达,在肿瘤侵袭和转移中起重要作用。Chan 等^[27]研究发现,在肝癌中 uPA 的过度表达与 NF- κ B 的激活密切相关,而且 uPA 的过度表达与肿瘤的侵袭性有明显关联,可引起静脉侵袭、肝侵袭、肿瘤包膜缺失。MMP-2、MMP-9、uPA 的启动子包含 NF- κ B 结合位点,由 NF- κ B 直接介导转录^[28]。

此外,NF- κ B 可与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)启动子上特异性结合位点结合,激活 VEGF 的表达。Yu 等^[29]报告,NF- κ B 的表达与 VEGF 的表达有密切联系,并调控结肠直肠癌中微血管的密度。NF- κ B 调控的基因产物 IL-8 可在炎症区域募集和激活中性粒细胞,上调 MMP 的表达,诱导肿瘤血管形成^[30]。

3.3 NF- κ B 介导前列腺癌转移

与肿瘤转移相关的许多黏附分子都受 NF- κ B 的调控,其中包括细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和内皮-白细胞黏附因子-1(endothelial-leukocyte adhesion molecule-1, ELAM-1)。另外与肿瘤转移密切相关的 iNOS 也受 NF- κ B 的调节^[7]。

4 NF- κ B 与雄激素非依赖性前列腺癌

对于前列腺癌细胞系的研究发现,在缺乏雄激素受体表达的前列腺癌细胞系(PC-3、DU145 和 Du-Pro),NF- κ B 高度活化,而表达雄激素受体的雄激素依赖性前列腺癌细胞系(LNCaP 和 CWR22Rv1)中,NF- κ B 的活性较低。在由 LNCaP 来源的雄激素非依赖性 CL2 细胞中(缺乏雄激素受体表达),NF- κ B 与 DNA 结合的活性高于亲代 LNCaP 细胞^[31]。这些研究结果提示,雄激素受体的存在抑制 NF- κ B 的活性,或者 NF- κ B 的激活引起雄激素受体的缺失,并且在缺少雄激素受体激活的情况下,引起代偿性的细胞改变以促进细胞存活和生长。

临床所谓的激素非依赖性前列腺癌与细胞系所指又不完全相同。先前理论认为,激素非依赖性前列腺癌因丧失雄激素受体表达,对激素治疗无反应;但是在对前列腺癌病理标本的研究后却发现,临床上所谓的激素非依赖性前列腺癌中的雄激素受体表达并非完全缺失,有时甚至增加^[32]。近年来的研究^[33]表明,虽然极小部分去势后前列腺癌确实绕过了雄激素受体信号转导途径,而大部分去势后前列腺癌仍然依赖雄激素受体信号转导,尽管它们被冠以“雄激素非依赖性前列腺癌”或“激素难治性前列

腺癌”之名。并且 NF- κ B 在激素非依赖性前列腺癌中的表达较激素依赖性前列腺癌中更高^[34],提示 NF- κ B 与雄激素受体之间可能存在交互作用。Zhang 等^[35]研究发现,在前列腺癌细胞系中 NF- κ B 可在缺乏雄激素环境中上调雄激素受体表达,去势后复发前列腺癌病理标本的免疫组化结果提示,p65 与雄激素受体表达具有一致性。

前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)是前列腺癌发生、发展及疗效评定的标志物。在雄激素非依赖性前列腺癌中,NF- κ B 能有效上调 PSA 基因的表达。研究^[36]证实,在 PSA 核心增强子中有 4 个 NF- κ B 的结合位点,而且雄激素非依赖性前列腺癌较雄激素依赖性前列腺癌有更多的 NF- κ B 结合位点。

5 NF- κ B 与抗前列腺癌的策略

5.1 抗炎治疗

鉴于前列腺炎与前列腺癌之间的相关性,许多研究者试图通过抗炎来抑制或治疗前列腺癌。Akakura 等^[37]对 25 名去势治疗后疾病稳定的前列腺癌患者进行研究,在用低剂量地塞米松治疗后,11 名患者血清 PSA 水平降低 50% 以上。此外另有相似研究^[38]得出类似结果。作为重要的炎症调节因子之一的 COX-2 是 NF- κ B 的调节基因,与多种肿瘤有关。Cai 等^[39]的研究提示,雄激素剥夺联合应用 COX-2 抑制剂可能抑制前列腺癌的激素非依赖性进展。

5.2 针对 NF- κ B 的靶向治疗

对 NF- κ B 及其调控的凋亡途径的认识为前列腺癌治疗提供了新的思路,是目前前列腺癌治疗策略的热点。在前列腺癌细胞中,NF- κ B 的持续激活可以增加抗细胞凋亡蛋白的表达,降低了抗肿瘤治疗的效果,并促进了恶性肿瘤的发展。

早期的研究表明,I κ B α 突变可特异性阻断 NF- κ B 信号转导通路。I κ B α 蛋白的丝氨酸残基的第 32 和 36 位突变,使其不被 IKK 磷酸化从而不被蛋白酶体降解,这种 I κ B α 突变体或者称作 I κ B α 超抑制子为显性负性表型,可使 NF- κ B 停留在胞质中,阻止靶基因的诱导表达^[40]。通过应用 I κ B α 超抑制子,可增加前列腺癌细胞对 TNF 诱导凋亡的敏感^[31]。抑制 NF- κ B 的活性可增强传统化疗药物对肿瘤细胞的毒性。多西他赛与 I κ B 激酶 2 的抑制子 PS-145 联用可预防多西他赛诱导的 NF- κ B 激活,抑制 NF- κ B 靶基因 IL-6 的表达,同时增强多西他赛对 PC-3 和 DU-154 细胞的作用,但对 LNCaP 细胞系无

反应;而且,在激素抵抗性前列腺癌患者中,治疗前血清中 IL-6 水平也是疾病进展时间和生存期的独立预后因子^[41]。

近年来,蛋白酶体抑制子被用于阻断 NF- κ B 的核移位,通过抑制 I κ B 的降解和 p105 前体的水解发挥作用。与正常细胞相比,肿瘤细胞对蛋白酶体抑制子更为敏感,使它可能成为定向杀伤肿瘤细胞的理想靶标。蛋白酶体抑制子 Bortezomid 可引起 PC-3、DU145 细胞的凋亡,抑制血管形成和肿瘤转移,并且对 PC-3 前列腺癌移植中具有一定抗肿瘤活性^[30, 34]。目前 Bortezomid 在多发骨髓瘤等血液系统肿瘤中的临床试验中已显示出一定抗肿瘤活性^[42],在前列腺癌等其他实体瘤中的有效性需进一步验证。

虽然对于 NF- κ B 的研究已取得较大进步,但仍有许多问题未得到解决。目前对于激素非依赖性前列腺癌的治疗尚缺乏有效手段,而 NF- κ B 在激素非依赖性前列腺癌中的表达高于激素依赖性前列腺癌。NF- κ B 信号转导途径研究的深入以及对炎症到癌症过程的进一步认识,将有助于揭示肿瘤的发生、发展和演进机制,为包括前列腺癌在内的肿瘤治疗提供更多更特异性的靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to virechow [J]? *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545.
- [2] Perletti G, Montanari E, Vral A, Gazzano G, Marras E, Mione S, et al. Inflammation, prostatitis, proliferative inflammatory atrophy: 'Fertile ground' for prostate cancer development [J]? *Mol Med Report*, 2010, 3(1): 3-12.
- [3] Vasto S, Carruba G, Lio D, Colonna-Romano G, Di-Bona D, Candore G, et al. Inflammation, ageing and cancer [J]. *Mech Ageing Dev*, 2009, 130(1/2): 40-45.
- [4] Abdel-Meguid TA, Mosli HA, Al-Maghrabi JA. Prostate inflammation association with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer [J]. *Saudi Med J*, 2009, 30(12): 1563-1567.
- [5] Karin M, Lin A. NF- κ B at the crossroads of life and death [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(3): 221-227.
- [6] Kumar A, Takada Y, Boriek AM, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB: Its role in health and disease [J]. *J Mol Med*, 2004, 82(7): 434-448.
- [7] Aggarwal BB. Nuclear factor-kappa-B: The enemy within [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(3): 203-208.
- [8] Rius J, Guma M, Schachtrup C, Akassoglou K, Zinkernagel AS, Nizet V, et al. NF- κ B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 alpha [J]. *Nature*, 2008, 453(7196): 807-811.
- [9] Oliver KM, Taylor CT, Cummins EP. Hypoxia regulation of NF kappaB signalling during inflammation: The role of hydroxylases [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(1): 215 .
- [10] Walmsley SR, Print C, Farahi N, Peyssonnanx C, Johnson RS, Cramer T, et al. Hypoxia-induced neutrophil survival is mediated by HIF-1 alpha-dependent NF- κ B activity [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(1): 105-115.
- [11] Maxwell PJ, Gallagher R, Seaton A, Wilson C, Scullin P, Pettigrew J, et al. HIF-1 and NF- κ B-mediated upregulation of CXCR1 and CXCR2 expression promotes cell survival in hypoxic prostate cancer cells [J]. *Oncogene*, 2007, 26(52): 7333-7345.
- [12] Andrusewicz H, Zyromska A, Makarewicz R. Influence of intensity of primary tumour hypoxia and vascularisation on standard prognostic factors in prostate cancer patients – are Biological markers helpful in prediction of cancer disease course [J]? *Wspolczesna Onkologia-Contemp Oncol*, 2009, 13(2): 90-94.
- [13] O'Neill LAJ, κ Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(5): 353-364.
- [14] Gatti G, Quintar AA, Andreani V, Nicola JP, Maldonado CA, Masini-Reviso AM, et al. Expression of Toll-like receptor 4 in the prostate gland and its association with the severity of prostate cancer [J]. *Prostate*, 2009, 69(13): 1387-1397.
- [15] Narayanan NK, Nargi D, Horton L, Reddy BS, Bosland MC, Narayanan κ BA. Inflammatory processes of prostate tissue microenvironment drive rat prostate carcinogenesis: Preventive effects of celecoxib [J]. *Prostate*, 2009, 69(2): 133-141.
- [16] Zhu P, Baek SH, Bourk EM, Ohgi KA, Garcia-Bassets I, Sanjo H, et al. Macrophage/cancer cell interactions mediate hormone resistance by a nuclear receptor derepression pathway [J]. *Cell*, 2006, 124(3): 615-629.
- [17] Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: A leading role for STAT3 [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(11): 798-809.
- [18] Bollrath J, Greten FR. IKK/NF- κ B and STAT3 pathways: Central signalling hubs in inflammation-mediated tumour promotion and metastasis [J]. *EMBO*, 2009, 10(12): 1314-1319.
- [19] Lee H, Herrmann A, Deng JH, Kujawski M, Niu GL, Li ZW, et al. Persistently activated Stat3 maintains constitutive NF- κ B activity in tumors [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(4): 283-293.
- [20] Nadiminty N, Lou W, Lee SO, Lin X, Trump DL, Gao AC. Stat3 activation of NF- κ B p100 processing involves CBP/p300-mediated acetylation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(19): 7264-7269.
- [21] Xu Q, Briggs J, Park S, Niu GL, Kortylewski M, Zhang SM, et al. Targeting stat3 blocks both HIF-1 and VEGF expression induced by multiple oncogenic growth signaling pathways [J]. *Oncogene*, 2005, 24(36): 5552-5560.
- [22] Domingo-Domenech J, Oliva C, Rovira A, Codony-Servat J, Bosch

- M, Filella X, et al. Interleukin 6, a nuclear factor-kappaB target, predicts resistance to docetaxel in hormone-independent prostate cancer and nuclear factor-kappaB inhibition by PS-1145 enhances docetaxel antitumor activity [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12 (18): 5578-5586
- [23] Benitez DA, Hermoso MA, Pozo-Guisado E, Fernandez-Salguero PM, Castellon EA. Regulation of cell survival by resveratrol involves inhibition of NF kappaB-regulated gene expression in prostate cancer cells [J]. *Prostate*, 2009, 69(10): 1045-1054.
- [24] Domingo-Domenech J, Mellado B, Ferrer B, Truan D, Codony-Servat J, Sauleda S, et al. Activation of nuclear factor-kappaB in human prostate carcinogenesis and association to biochemical relapse [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(11): 1285-1294.
- [25] Beg AA, Sha WC, Bronson RT, Ghosh S, Baltimore D. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF-KAPPA-B [J]. *Nature*, 1995, 376(6536): 167-170.
- [26] Doi TS, Marino MW, Takahashi T, Yoshida T, Sakakura T, Old LJ, et al. Absence of tumor necrosis factor rescues RelA-deficient mice from embryonic lethality [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(6): 2994-2999.
- [27] Chan CF, Yau TO, Jin DY, Wong CM, Fan ST, Ng IOL. Evaluation of nuclear factor-kappaB, urokinase-type plasminogen activator, and HBx and their clinicopathological significance in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(12): 4140-4149.
- [28] Hung SH, Shen KH, Wu CH, Liu CL, Shih YW. Alpha-mangostin suppresses PC-3 human prostate carcinoma cell metastasis by Inhibiting matrix metalloproteinase-2/9 and urokinase-plasminogen expression through the JNK signaling pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(4): 1291-1298.
- [29] Yu HG, Yu LL, Yang YN, Luo HS, Yu JP, Meier JJ, et al. Increased expression of RelA/nuclear factor-kappaB protein correlates with colorectal tumorigenesis [J]. *Oncology*, 2003, 65(1): 37-45.
- [30] Huang SY, Pettaway CA, Uehara H, Bucana CD, Fidler IJ. Blockade of NF- κ B activity in human prostate cancer cells is associated with suppression of angiogenesis, invasion, and metastasis [J]. *Oncogene*, 2001, 20(31): 4188-4197.
- [31] Peant B, Diallo JS, Lessard L, Delvoe N, Le Page C, Saad F, et al. Regulation of I kappaB kinase epsilon expression by the androgen receptor and the nuclear factor-kappaB transcription factor in prostate cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2007, 5(1): 87-94.
- [32] Edwards J, Krishna NS, Grigor KM, Bartlett JMS. Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(3):552-556.
- [33] Slovin SF. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: A sheep in wolf's clothing [J]? *Nat Clin Pract Urol*, 2006, 3(3): 138-144.
- [34] Paule B, Terry S, Kheuang L, Soyeux P, Vacherot F, de la Taille A. The NF- κ B/IL-6 pathway in metastatic androgen-independent prostate cancer: New therapeutic approaches [J]? *World J Urol*, 2007, 25(5): 477-489.
- [35] Zhang LY, Altuwajri S, Deng FM, Chen LS, Lal P, Bhanot UK, et al. NF- κ B regulates androgen receptor expression and prostate cancer growth [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(2): 489-499.
- [36] Chen CD, Sawyers CL. NF- κ B activates prostate-specific antigen expression and is upregulated in androgen-independent prostate cancer [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(8): 2862-2870.
- [37] Akakura K, Suzuki H, Ueda T, Komiya A, Ichikawa T, Igarashi T, et al. Possible mechanism of dexamethasone therapy for prostate cancer: Suppression of circulating level of interleukin-6 [J]. *Prostate*, 2003, 56(2): 106-109.
- [38] Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA, Horwich A, Dearnaley DP, Parker CC. Efficacy of low-dose dexamethasone in castration-refractory prostate cancer [J]. *B J U Int*, 2008, 101(4): 440-443.
- [39] Cai Y, Lee YF, Li GH, Liu S, Bao BY, Huang JT, et al. A new prostate cancer therapeutic approach: Combination of androgen ablation with COX-2 inhibitor [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(1): 195-201.
- [40] Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF- κ B pathway in the treatment of inflammation and cancer [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(2): 135-142.
- [41] Domingo-Domenech J, Oliva C, Rovira A, Codony-Servat J, Bosch M, Filella X, et al. Interleukin 6, a nuclear factor-kappaB target, predicts resistance to docetaxel in hormone-independent prostate cancer and nuclear factor-kappaB inhibition by PS-1145 enhances docetaxel antitumor activity [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12 (18): 5578-5586.
- [42] Yang HJ, Zonder JA, Dou QP. Clinical development of novel proteasome inhibitors for cancer treatment [J]. *Expert Opin Inv Drug*, 2009, 18(7): 957-971.

[收稿日期] 2010 - 05 - 30

[修回日期] 2010 - 09 - 07

[本文编辑] 韩丹