

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.03.018

NF- κ B 与结直肠癌

NF- κ B and colorectal cancer

方兴保¹综述,殷正丰²,杨之斌¹审阅(1. 云南省肿瘤医院 大肠癌临床研究中心,云南 昆明 650118; 2. 第二军医大学 东方肝胆外科医院 分子肿瘤实验室,上海 200438)

[摘要] 核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是一种重要的核转录因子,在调控细胞周期、凋亡和代谢等生理过程中发挥重要作用;然而,NF- κ B 在人类多种恶性肿瘤中过表达,在肿瘤的发生、发展和免疫炎症反应中也起着重要的调控作用。在结直肠癌中 NF- κ B 同样呈高表达,且呈激活状态。NF- κ B 信号通路被激活后,NF- κ B 转入细胞核内,通过与下游靶基因结合,促进目的基因的转录,从而调控目的蛋白的表达,并介导多条信号通路,促进肿瘤细胞血管生成、增加肿瘤细胞增殖、抗凋亡和促进肿瘤细胞的侵袭、迁移和转移能力,以及对放化疗的抵抗,甚至诱导肿瘤细胞获得干性等恶性表型。研究表明,NF- κ B 过表达的结直肠癌患者病情进展较快,生存时间较短,NF- κ B 可作为结直肠癌患者疗效监测和预后监测的一个生物标志物,针对 NF- κ B 及其信号通路的分子靶向治疗为结直肠癌患者治疗提供潜在的策略。

[关键词] 结直肠癌;NF- κ B;信号通路;分子治疗靶点

[中图分类号] R735.3; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)03-0356-04

核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是一个属于 Rel 家族的重要核蛋白转录因子,普遍存在于组织细胞中。NF- κ B 家族包括 5 种成员: p65 (RelA)、c-Rel、RelB、p50/p105 (NF- κ B1) 和 p52/p100 (NF- κ B2)^[1]。在静息状态下,这些蛋白通常以同二聚体或异二聚体形式与 I κ B 抑制蛋白结合,存在于胞质中。激活 NF- κ B 主要有两条通路。由 I κ B 激酶 β (I κ B Kinase β , IKK β) 介导的经典通路和由 IKK α 依赖的非经典通路^[2]。激活的 NF- κ B 转移至细胞核,通过调控一系列促炎靶基因的表达,在调控细胞周期、凋亡和代谢等生理病理过程中发挥重要作用^[3]。大量研究^[4-5]表明,NF- κ B 与肿瘤的关系非常密切,可以通过调节各种靶基因,参与多种信号通路,促进肿瘤细胞血管生成、诱导细胞抗凋亡并促进细胞的增殖、侵袭、转移和放化疗抵抗,甚至诱导肿瘤细胞获得“干细胞”特性表型。其中 NF- κ B 与结直肠癌的关系一直颇受重视,可能成为结直肠癌患者疗效监测和预后预测的一个生物标志物以及分子治疗的靶点^[6]。

1 NF- κ B 在结直肠癌中表达及其临床意义

研究^[7]报道,NF- κ B 在 60% ~ 80% 结直肠癌中有表达,约 40% 结直肠癌组织中 NF- κ B 被激活,在侵袭性和转移性结直肠癌中 NF- κ B 呈过表达和激活状态^[8]。同时研究^[9-10]表明,NF- κ B/p50、NF- κ B/p65 表达水平高的结直肠癌患者预后差,生存期较

短。另外,NF- κ B 呈高表达激活的结直肠癌患者中,出现了放化疗抵抗的现象,并且与治疗反应、肿瘤进展时间和患者生存率具有相关性。Scartozzi 等^[11]用伊立替康和西妥昔单抗治疗 NF- κ B 阳性和阴性的结直肠癌患者,治疗反应率分别为 10% 和 48%,肿瘤平均进展时间为 3.0 个月和 6.4 个月,平均生存时间为 9.5 个月和 15.8 个月。因此认为,NF- κ B 可作为结直肠癌治疗反应、肿瘤进展和预后预测的一个指标。

2 NF- κ B 在结直肠癌中的作用

2.1 NF- κ B 促进结直肠癌细胞增殖、侵袭和转移

NF- κ B 可通过促进肿瘤血管生成、调控基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 表达、诱导肿瘤上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移。Downey 等^[12]等研究发现,在结肠癌细胞中, α -辅肌动蛋白 4 能使 NF- κ B 激活达到 72%,使结肠癌细胞增殖率提高 41%。另外,NF- κ B 激活能增加其下游

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 30960455)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30960455)

[作者简介] 方兴保 (1984-),男,云南省曲靖市人,硕士,主要从事大肠癌基础和临床方面的研究。E-mail:fangxingbao2005@126.com

[通信作者] 杨之斌 (Yang Zhibin, corresponding author), E-mail: yzblbab@vip.sina.com

趋化因子的表达,增加血管内皮细胞生长因子(vascular epidermal cell growth factor, VEGF)的表达,促进肿瘤血管生成,以及肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[13-14]。NF- κ B 能调控结直肠癌表达一些 MMP,降解细胞间质和基底膜, Babykutty 等^[15]证实,印楝内酯通过抑制 ERK1/2 信号通路,减少 NF- κ B 入核,下调 MMP2 和 MMP9 表达,抑制结肠癌细胞增殖、侵袭和转移。Nagendraprabhu 等^[16]通过动物模型证实,阻断 NF- κ B 信号通路可下调 MMP2 和 MMP9 表达,从而抑制肿瘤细胞侵袭和转移。此外,EMT 在结直肠癌细胞侵袭、迁移和转移中起关键作用。研究^[17]证实,炎症因子能通过激活 NF- κ B 通路诱导多种肿瘤细胞发生 EMT,导致癌细胞侵袭和转移。Bates 等^[18]研究表明,在结直肠癌中,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)能通过上调趋化因子 IL-8 依赖的 NF- κ B 通路诱导 EMT 促进细胞增殖、侵袭、迁移和转移。

2.2 NF- κ B 诱导结直肠癌细胞抗凋亡及抗失巢凋亡能力

NF- κ B 能通过抗凋亡通路促进肿瘤细胞生存,主要通过调控下游靶基因,包括 *cyclin D1*、*COX-2*、*c-Myc*、*survivin*、*Bcl-2*、*XIAP*、*c-FLIP*、*TRAF*、*cIAP1*、*cIAP2* 和 *A20* 等在内的细胞周期蛋白、炎症反应或抗凋亡相关基因的表达,增强肿瘤细胞抗凋亡能力^[19-20]。Guo 等^[21]证实,蛋白酶激活受体 2(protease activated receptor 2, PAR2-AP)能激活 ERK1/2 和 NF- κ B 信号通路,上调靶基因 *IL-8* 和 *caspase-7* 表达,增强结直肠癌细胞抗凋亡能力,促进结直肠癌细胞增殖和迁移。Shant 等^[22]认为,结肠癌表达 NF- κ B,能通过介导 JNK 和 PI3K/AKT 信号通路上调 COX-2 和 Bcl-2 表达,增加抗凋亡和促进增殖作用,促进结直肠癌进展。Yan 等^[23]证实上皮性肿瘤细胞脱离原发灶失巢后能导致 IKK α 磷酸化,释放 P65 转入细胞核,调控抗凋亡蛋白 caspase-3 和炎症因子,抑制肠癌上皮细胞凋亡,促进肿瘤细胞增殖,这表明了 NF- κ B 也具有抵抗肿瘤细胞失巢凋亡的作用,肿瘤细胞在失巢状态下能激活 NF- κ B 信号通路抵抗失巢凋亡。

2.3 NF- κ B 增强结直肠癌细胞耐药性

NF- κ B 与肿瘤细胞耐药的关系越来越受到关注。研究^[24]发现,NF- κ B 在各种耐药性结直肠癌细胞系中过表达,而抑制 NF- κ B 激活则使化疗敏感性增加。研究^[7]表明,直肠癌动物模型放疗后 NF- κ B 表达明显增加,并上调 NF- κ B 下游靶基因 *Bcl-2*、*cIAP-2*、*IL-8* 和 *TRAF1* 的表达,从而导致肿瘤

细胞产生放化疗抵抗。同样,化疗药物也能激活 NF- κ B 通路,并使肿瘤细胞对化疗药物耐药,而抑制 NF- κ B 激活则增加肿瘤细胞凋亡,提高其对药物的敏感性。此外,NF- κ B 与肿瘤多药耐药性有关。研究^[25]表明,NF- κ B 启动子序列与人类多药耐药基因 1 (multidrug resistance gene 1, *MDR1*) 的启动子序列类似,可调控 *MDR1* 表达,从而使肿瘤细胞产生多药耐药性。在结直肠癌细胞系中, NF- κ B 能上调 *MDR1* 基因和 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)表达,导致结直肠癌细胞产生多药耐药性,应用 NF- κ B 抑制剂抑制 NF- κ B 后 *MDR1* 基因和 P-gp 表达下调,药物敏感性增加^[26]。最近研究^[27]表明, microRNA (miRNA) 能调控 NF- κ B 表达。Pedro 等^[28]发现, miR-143 在结肠癌中通过下调 NF- κ B 和 Bcl-2 表达,促进癌细胞凋亡,提高对 5-FU 的敏感性。

2.4 NF- κ B 诱导结直肠癌细胞干性表型

肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC) 具有更高的侵袭、转移和耐药性,被认为是导致肿瘤放化疗抵抗、治疗失败、复发和转移的主要原因之一。研究^[29]显示, NF- κ B 通路在调节肿瘤细胞自我更新和诱导分化中起重要作用, NF- κ B 激活与肿瘤干性密切相关。NF- κ B 参与诱导多种肿瘤细胞的分化而使其获得干性,如胰腺癌和乳腺癌等干细胞,而抑制 NF- κ B 激活则能逆转干细胞样特性^[30]。同样,在结肠癌耐药细胞中,不仅 CD44 和 CD166 表达明显增加,获得了干细胞样特性,而且 NF- κ B 及下游靶基因 *Myc*、*COX-2* 和 *ABCG2* 表达明显增加,显著提高了结肠癌细胞抗凋亡和化疗抵抗能力,证实 NF- κ B 激活与结肠癌干性具有相关性^[31]。

3 NF- κ B 通过多条信号转导通路调节结直肠癌进展

在结直肠癌中, NF- κ B 通过调控多条信号通路调控结直肠癌的进展。研究^[32]显示, PI3K/AKT 信号通路能激活 NF- κ B。Gao 等^[33]证实 *AKT/mTOR/NF- κ B* 信号通路能调节下游抗凋亡基因 *Bcl-2*、*Bcl-xl*、*Bad* 和 *survivin* 的表达,促进结直肠癌进展。Wnt/EGFR/NF- κ B 信号通路在肿瘤细胞抗凋亡、血管生成、侵袭、转移等方面起重要作用。结肠癌细胞经非瑟酮治疗后, COX-2 表达下调,同时 Wnt 信号通路受到抑制,并且 β -catenin、EGFR 和 NF- κ B 表达下调,靶基因 *cyclin D1* 和 *MMP7* 表达下调,进而诱导结肠癌细胞凋亡,抑制细胞增殖^[34]。ERK 信号通路在促进结直肠癌发生、发展过程中也扮演着重要角色。Lin 等^[35]最新研究显示,在结肠癌细胞中, *K-Ras* 基因突变与 NF- κ B 激活具有相关性,在 *K-Ras*

野生型中 NF- κ B 激活率约 30.6%, 而在 *K-Ras* 基因突变中 NF- κ B 激活率高达 50.8%, 且预后较差、总生存率降低, *K-Ras* 基因敲除后, *Ras*、*P-ERK*、*P-I κ B α* 和 *NF- κ B (P65)* 表达下调; 另外, MEK 抑制剂 U0126 也能下调 *P-ERK*、*P-I κ B- α* 和 *NF- κ B (P65)* 的表达, 抑制肿瘤进展。因此, NF- κ B 介导的 Ras-ERK-I κ B- α 信号通路在调节结直肠癌细胞生存和患者预后方面起关键作用。NF- κ B 介导的 *Notch* 和 *JNK* 信号通路也参与结直肠癌进展^[36-37]。

4 靶向 NF- κ B 信号通路的结直肠癌治疗新策略

以 VEGF 和 EGFR 为靶点的药物在转移性结直肠癌临床治疗中已得到应用, 但其疗效有限。鉴于 NF- κ B 在调控结直肠癌细胞凋亡、血管生成、侵袭、转移、肿瘤干细胞和放化疗抵抗等方面都起到关键调节作用, 在高度耐药的结直肠癌细胞中 NF- κ B 持续激活, 抑制 NF- κ B 激活能增加放化疗敏感性^[38], 因此, 将 NF- κ B 及其信号通路作为结直肠癌分子治疗靶点具有潜在性意义。姜黄素能抑制 *PI3K/AKT/mTOR* 和 *NF- κ B* 信号通路及 *NF- κ B* 下游靶基因, 诱导细胞凋亡, 增加放化疗敏感性^[39]。索拉非尼已被证实具有抑制 NF- κ B 的作用, 能通过抑制 *NF- κ B* 及下游靶基因, 包括 *Bcl-2*、*Mcl-1*、*XIAP*、*cyclin D1* 和 *MMP9* 等, 抑制肿瘤进展, 增加放化疗敏感性^[40]。最近研究^[41]发现, 索拉非尼在体外和体内都能抑制 NF- κ B 表达, 协同增加结直肠癌对放疗的敏感性。在结直肠癌中 NF- κ B 持续激活的状态下, NF- κ B 抑制剂还可作为一种强而有效的抗血管生成药物^[42]。SC-514 是一个 IKK β 抑制剂, 能阻断结肠癌细胞由 NF- κ B 诱导的 *MMP9* 表达, 从而抑制肿瘤细胞迁移、侵袭和转移^[44]。

综上所述, 越来越多的 NF- κ B 抑制剂作为新的抗癌治疗手段已在细胞和动物实验中得到研究和应用^[44], 包括姜黄素、沙利度胺、COX-2 抑制剂、索拉非尼、硼替佐米、IKK 抑制剂和 NF- κ B 蛋白酶抑制剂等。但现有 NF- κ B 抑制剂大多数特异性不高, 治疗效果有限。另外, NF- κ B 转录因子普遍存在于细胞组织中, 在调节机体应激、免疫和炎症等生理过程中发挥重要作用, 然而现有的 NF- κ B 抑制剂势必给正常组织细胞带来一定的损伤作用, NF- κ B 抑制剂应用于结直肠癌的临床治疗仍然面临巨大的挑战。因此, 进一步研发高特异性和选择性的 NF- κ B 抑制剂是结直肠癌分子靶向治疗的关键点。

[参考文献]

[1] Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B in immunobiology [J]. Cell Res,

2011, 21(2): 223-244.

- [2] Hayden MS, Ghosh S. Celebrating 25 years of NF- κ B research [J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 5-13.
- [3] Wang S, Liu Z, Wang L, et al. NF- κ B signaling pathway, inflammation and colorectal cancer [J]. Cell Mol Immunol, 2009, 6(5): 327-334.
- [4] Zubair A, Frieri M. Role of nuclear factor- κ B in breast and colorectal cancer [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2013, 13(1): 44-49.
- [5] DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer [J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 379-400.
- [6] Sakamoto K, Maeda S. Targeting NF- κ B for colorectal cancer [J]. Expert Opin, 2010, 14(6): 593-601.
- [7] Koumakpayi IH, Le Page C, Mes-Masson AM, et al. Hierarchical clustering of immunohistochemical analysis of the activated ErbB/PI3K/Akt/NF- κ B signalling pathway and prognostic significance in prostate cancer [J]. Br J Cancer, 2010, 102(7): 1163-1173.
- [8] Garg AK, Jhingran A, Klopp AH, et al. Expression of nuclear transcription factor κ B in locally advanced human cervical cancer treated with definitive chemoradiation [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(5): 1331-1336.
- [9] O'Neil BH, Funkhouser WK, Meyers MO, et al. Nuclear factor κ -light chain-enhancer of activated B cells is activated by radiotherapy and is prognostic for overall survival in patients with rectal cancer treated with preoperative fluorouracil based chemoradiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(3): 705-711.
- [10] Puvvada SD, Funkhouser WK, Greene K, et al. NF- κ B and Bcl-3 activation are prognostic in metastatic colorectal cancer [J]. Oncology, 2010, 78(3/4): 181-188.
- [11] Scartozzi M, Bearzi I, Pierantoni C, et al. Nuclear factor- κ B tumor expression predicts response and survival in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab-irinotecan therapy [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(25): 3930-3935.
- [12] Downey C, Craig DH, Basson MD, et al. Isoform-specific modulation of pressure-stimulated cancer cell proliferation and adhesion by α -actinin [J]. Cancer Biol Ther, 2011, 12(9): 797-807.
- [13] Sakamoto K, Maeda S, Hikiba Y, et al. Constitutive NF- κ B activation in colorectal carcinoma plays a key role in angiogenesis, promoting tumor growth [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(7): 2248-2258.
- [14] Wu Y, Zhou BP. TNF- α /NF- κ B/Snail pathway in cancer cell migration and invasion [J]. Br J Cancer, 2010, 102(4): 639-644.
- [15] Babykutty S, Kumar MA, Nair MS, et al. Nimbolide retards tumor cell migration, invasion, and angiogenesis by downregulating MMP-2/9 expression via inhibiting ERK1/2 and reducing DNA-binding activity of NF- κ B in colon cancer cells [J]. Mol Carcinog, 2012, 51(6): 475-490.
- [16] Nagendraprabhu P, Sudhandiran G. Astaxanthin inhibits tumor invasion by decreasing extracellular matrix production and induces apoptosis in experimental rat colon carcinogenesis by modulating the expressions of ERK-2, NF- κ B and COX-2 [J]. Invest New Drugs,

- 2011, 29(2): 207-224.
- [17] Wu Y, Deng J, Rychahou PG, et al. Stabilization of snail by NF- κ B is required for inflammation-induced cell migration and invasion [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(5): 416-428.
- [18] Bates RC, Deleo MJ 3rd, Mercurio AM. The epithelial-mesenchymal transition of colon carcinoma involves expression of IL-8 and CXCR-1-mediated chemotaxis [J]. *Exp Cell Res*, 2004, 229(2): 315-324.
- [19] Yang Z, Li C, Wang X, et al. Dauricine induces apoptosis, inhibits proliferation and invasion through inhibiting NF-kappaB signaling pathway in colon cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 225(1): 266-275.
- [20] Lin Y, Bai L, Chen W, et al. The NF- κ B activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(1): 45-55.
- [21] Guo D, Zhou H, Zhang X, et al. Involvement of ERK1/2/NF- κ B signal transduction pathway in TF/FVIIa/ PAR2-induced proliferation and migration of colon cancer cell SW620 [J]. *Tumour Biol*, 2011, 32(5): 921-930.
- [22] Shant J, Cheng K, Marasa BS, et al. Akt-dependent NF- κ B activation is required for bile acids to rescue colon cancer cells from stress-induced apoptosis [J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(3): 432-450.
- [23] Yan SR, Joseph RR, Rosen K, et al. Activation of NF- κ B following detachment delays apoptosis in intestinal epithelial cells intestinal epithelial cells [J]. *Oncogene*, 2005, 24(43): 6482-6491.
- [24] Sandur SK, Deorukhkar A, Aqqarwal BB, et al. Curcumin modulates the radiosensitivity of colorectal cancer cells by suppressing constitutive and inducible NF- κ B activity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(2): 534-542.
- [25] Fang S, Zhu W, Zhang Y, et al. Paeoniflorin modulates multidrug resistance of a human gastric cancer cell line via the inhibition of NF- κ B activation [J]. *Mol Med Report*, 2012, 5(2): 351-356.
- [26] Bentires-Alj M, Barbu V, Chariot A, et al. NF- κ B transcription factor induces drug resistance through MDR1 expression in cancer cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22(1): 90-97.
- [27] Boldin MP, Baltimore D. MicroRNAs, new effectors and regulators of NF- κ B [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 205-220.
- [28] Borralho PM, Kren BT, Castro RE, et al. MicroRNA-143 reduces viability and increases sensitivity to 5-fluorouracil in HCT116 human colorectal cancer cells [J]. *FEBS J*, 2009, 276(22): 6689-6700.
- [29] Zhao C, Ashton J, Boyce BF, et al. Noncanonical NF- κ B signaling regulates hematopoietic stem cell self-renewal and microenvironment interactions [J]. *Stem Cells*, 2012, 30(4): 709-718.
- [30] Rausch V, Liu L, Kallifatidis G, et al. Synergistic activity of sorafenib and sulforaphane abolishes pancreatic cancer stem cell characteristics [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12): 5004-5013.
- [31] Kanwar SS, Yu Y, Nautiyal J, et al. Difluorinated-curcumin (CDF): A novel curcumin analog is a potent inhibitor of colon cancer stem-like cells [J]. *Pharm Res*, 2011, 28(4): 827-838.
- [32] Chen Y, Wang Z, Chang P, et al. The effect of focal adhesion kinase gene silencing on 5-fluorouracil chemosensitivity involves an Akt/NF- κ B signaling pathway in colorectal carcinomas [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(1): 195-206.
- [33] Gao X, Deeb D, Dulchavsky SA, et al. Synthetic triterpenoids inhibit growth, induce apoptosis and suppress pro-survival Akt, mTOR and NF- κ B signaling proteins in colorectal cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(3): 785-792.
- [34] Suh Y, Afaq F, Johnson JJ, et al. A plant flavonoid fisetin induces apoptosis in colon cancer cells by inhibition of COX2 and Wnt/EGFR/NF- κ B-signaling pathways [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(2): 300-307.
- [35] Lin G, Tang Z, Ye YB, et al. NF- κ B activity is downregulated by KRas knockdown in SW620 cells via the Ras-ERK-I κ B α pathway [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(5): 1527-1534.
- [36] Fernandez-Majada V, Aguilera C, Villanueva A, et al. Nuclear IKK activity leads to dysregulated Notch-dependent gene expression in colorectal cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(1): 276-281.
- [37] Awisato CL, Yang X, Shah S, et al. Mechanical force modulates global gene expression and β -catenin signaling in colon cancer cells [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt15): 2672-2682.
- [38] Li F, Sethi G. Targeting transcription factor NF-kappa B to overcome chemoresistance and radioresistance in cancer therapy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1805(2): 167-180.
- [39] Rafiee p, Binion DG, Wellner M, et al. Modulatory effect of curcumin on survival of irradiated human intestinal microvascular endothelial cells: Role of Akt/mTOR and NF- κ B [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(6): G865-G877.
- [40] Suen AW, Galoforo S, Marples B, et al. Sorafenib and radiation: A promising combination in colorectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(1): 213-220.
- [41] Kuo YC, Lin WC, Chiang IT, et al. Sorafenib sensitizes human colorectal carcinoma to radiation via suppression of NF- κ B expression *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2012, 66(1): 12-20.
- [42] Sakamoto K, Maeda S, Hikiba Y, et al. Constitutive NF-kappaB activation in colorectal carcinoma plays a key role in angiogenesis, promoting tumor growth [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(7): 2248-2258.
- [43] Choo MK, Sakurai H, Kim DH, et al. A ginseng saponin metabolite suppresses tumor necrosis factor- α -promoted metastasis by suppressing nuclear factor- κ B signaling in murine colon cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(3): 595-600.
- [44] Liu YC, Chiang IT, Hsu FT, et al. Using NF- κ B as a molecular target for theranostics in radiation oncology research [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2012, 12(2): 139-146.
- [收稿日期] 2012-11-12 [修回日期] 2013-02-20
- [本文编辑] 周玲琳