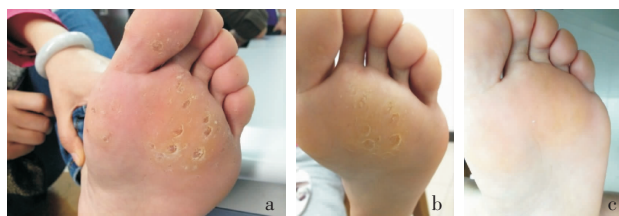


表1 3组治疗2、4、6周后疗效(例)

组别	治愈			显效			有效			有效率/%		
	2周	4周	6周	2周	4周	6周	2周	4周	6周	2周	4周	6周
治疗组	5	10	12	4	7	9	15	7	3	37.5	70.8	87.5
对照组1	3	7	8	4	6	7	17	11	8	29.2	54.2	62.5
对照组2	2	4	7	3	5	6	19	15	11	20.8	37.5	54.2



a.治疗前;b.治疗4周后,可见小的皮损消失,大的皮损明显减轻;
c.治疗6周后,皮损完全消失

图1 治疗组典型病例治疗前后比较

2.2 不良反应 治疗组治疗过程中未出现灼热感、疼痛等不适感,不影响活动、工作、生活。

3 讨论

跖疣是一种由人乳头瘤病毒感染、侵犯皮肤黏膜、呈乳头样增殖的皮肤病,是皮肤科常见且难以治疗的疾病之一。若不积极治疗或采取不佳的治疗方法,会生长迅速形成巨大跖疣,如尤立平^[4]报道阿维A治疗巨大跖疣1例、杨蓉娅等^[9]多次环形切除法治愈巨大跖疣1例。跖疣是生长在足部的寻常疣,目前的局部治疗方法很多,缪泽群等^[6]采用点阵CO₂激光联合液氮冷冻治疗跖疣取得一定疗效,也有如脉冲染料激光、液氮冷冻^[7]、药物外搽、局部注射、电灼等方法治疗,可以取得一定效果,但疗效不一^[8]。另外,这些传统的治疗方法均存在一定的局限性,术后局部可能遗留瘢痕^[9]。如液氮冷冻治疗是利用低温致使病变组织变性、坏死而达到治疗目的,但由于跖疣表面角化、粗糙不平、疣体干燥缺水,效果并不理想。组织病理学可见角化过度、角化不全、棘层肥厚、乳头瘤样增生及增生细胞中含有大量病毒颗粒,故而治疗后复发率很高,且有局部瘢痕形成^[10-11]。本文中应用肽丁胺联合匹多莫德治疗跖疣,治疗组有效率(87.5%)显著高于对照组1(62.5%)和对照组2(54.2%);治疗组的平均治愈时间和平均治疗时间均明显短于对照组1和对照组2。另外,治疗组局部无不良反应,能耐受,不影响活动、工作、生活,无局部瘢痕形成。

匹多莫德主要成分是吡酮莫特,是一种全合成的胸腺二肽类结构的新型生物反应调节剂及免疫刺激调节剂,通过刺激和调节细胞免疫产生效应,在动物和人类均有免疫刺激活性。匹多莫德既能促进非特异性免疫反应又促进特异性免疫反应。动物

实验及临床试验均表明匹多莫德尽管无直接的抗菌及抗病毒活性,但通过对机体免疫功能的促进可发挥显著抗病毒及细菌的作用^[12]。周渐云等^[13]用伊可尔联合口服匹多莫德治疗多发性跖疣取得很好的疗效,周珉菲等^[14]用卡介菌多糖核酸注射液局部注射联合匹多莫德治疗多发性跖疣,效果显著。肽丁胺是我国研制的抗沙眼衣原体药,它同时对多种病毒有抑制作用,主要抑制病毒DNA和早期蛋白合成,患者使用简单,无副作用。总之,肽丁胺联合匹多莫德治疗跖疣操作简单、痊愈率高、复发率低、无痛苦、无创面、不出血,无感染机会,使用安全且无瘢痕形成,副作用和并发症少,患者易接受,可供临床参考应用。

参考文献:

- [1] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 第3版. 南京:江苏科学技术出版社,2001:313-314
- [2] 傅志宜. 临床皮肤病鉴别诊断学[M]. 北京:中国医药科技出版社,1990:290-291
- [3] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 第3版. 南京:江苏科学技术出版社,2002:312
- [4] 尤立平. 阿维A治疗巨大跖疣1例[J]. 临床皮肤科杂志,2007,36(4):260
- [5] 杨蓉娅,王文岭,唐玉,等. 多次环形切除法治愈巨大跖疣1例[J]. 临床皮肤科杂志,2001,30(1):30
- [6] 缪泽群,郑楷平,肖桂凤,等. 点阵CO₂激光联合液氮冷冻治疗跖疣45例临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2014,10(28):1024
- [7] 任英云,黄永华,莫少兰,等. 脉冲染料激光和液氮冷冻治疗寻常疣的随机对照研究[J]. 临床皮肤科杂志,2015,44(10):655
- [8] 陈映玲,徐国祥. 激光皮肤性病学[M]. 广州:广东科技出版社,1994:111-112
- [9] 邓波,杜乾君,谢红付. 脉冲染料激光治疗寻常疣和跖疣临床疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志,2002,31(6):375
- [10] 王埃胜. 高频电力、冷冻联合治疗跖疣86例疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2007,6(2):66
- [11] 封娟毅. 90 镭射贴治疗寻常疣疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志,2003,32(7):420
- [12] 杨莉萍,傅得兴. 新型免疫调节剂匹多莫德[J]. 中国新药杂志,2004,13(4):300
- [13] 周渐云,梁裕华. 伊可尔联合口服匹多莫德治疗多发性跖疣50例临床观察[J]. 中国实用医药,2013,8(12):260
- [14] 周珉菲,莫征波. 卡介菌多糖核酸注射液局部注射联合匹多莫德治疗多发性跖疣的疗效观察[J]. 皮肤与性病,2013,35(5):278

(2015-10-13 收稿)

文章编号 1006-8147(2016)03-0270-03

综述

NF- κ B 信号通路促进乳腺癌细胞增殖和转移机制的研究进展

黄环静 综述,冯玉梅 审校

(天津医科大学肿瘤医院肿瘤研究所,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,乳腺癌防治教育部重点实验室,天津 300060)

关键词 乳腺癌;NF- κ B;增殖;凋亡;转移

中图分类号 R730.2

文献标志码 A

乳腺癌是在全球女性中发病率及致死率最高的恶性肿瘤之一,并且近几年的发病率呈上升趋势。研究证实炎症促进乳腺癌的发生,炎症因子 IL-1 β 、IL-8 和 TNF- α 是乳腺癌发生和发展的重要因素^[1]。NF- κ B 信号通路通常能够被这些炎症因子诱导激活,并且参与炎症反应,促进肿瘤细胞的增殖、转移,与多种肿瘤的发生发展相关。大量研究证实激活的 NF- κ B 信号通路,可以通过调节增殖、转移、生存相关的一些基因导致肿瘤的发生或者促进肿瘤的恶化^[2-3]。同时 NF- κ B 上游信号分子、调节蛋白对其进行一系列调控,影响下游靶基因的表达。NF- κ B 信号通路存在于多种类型肿瘤细胞中,NF- κ B 家族成员能两两结合成同源性或异源性二聚体,最为常见的是 p50/p65 同源二聚体,能迅速被多种刺激激活^[4]。这些蛋白中只有 RelA、RelB、c-Rel 含有转录激活区,行使转录因子的作用^[5-6]。当细胞受到刺激时,激活的 IKK β 使 NF- κ B 抑制剂 I κ B- α 的 Ser32 和 Ser36 磷酸化,从而使 I κ B- α 降解,释放 p50/p65 二聚体,二聚体入核以后结合到靶基因的 DNA 启动子区,实现对靶基因的调控。这些靶基因包括与增殖相关基因:细胞周期蛋白 D1(CCND1)、c-MYC;与血管生成相关基因:血管内皮生长因子(VEGF)、IL-6 等;细胞生存相关:X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、BCL-xL、c-IAP2;与侵袭转移相关基因:基质金属蛋白酶(MMP9)、Snail、E-钙黏着蛋白(E-Cad)^[7-9]。NF- κ B 正是通过对一系列靶基因的调控实现对肿瘤细胞恶性表型的调控,本文将详细阐述 NF- κ B 对乳腺癌生存转移的作用及其相关机制。

1 NF- κ B 对乳腺癌细胞生存能力的影响

1.1 NF- κ B 促进乳腺癌细胞的增殖能力及其机制 NF- κ B 信号通路对于乳腺癌细胞增殖能力的影响已经受到广泛的关注和研究,并且已经证实 NF- κ B 信号通路对乳腺癌细胞增殖能力的促进作用。Pahl^[10]用不同的方式激活 NF- κ B 信号通路,高通量筛选出 NF- κ B 的候选靶基因,发现与增殖相关的基因包括 Cyclin D1、Cyclin E、CDK2、c-Myc,信号通路包括 GM-CSF、IL-6。Denis 等^[11]利用骨髓肌分化模型研究证实 NF- κ B 在转录水平促进 CCND1 的表达,促进 pRb 的过度磷酸化,在对细胞周期的影响中则促进了 G1/S 转化。NF- κ B 的

这种促增殖作用在乳腺癌细胞系中也得到了验证。在乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 中干扰掉 NF- κ B 信号通路的关键蛋白 p65,发现乳腺癌细胞系的增殖能力受到抑制,并且流式细胞术结果显示 G1/S 期的转化过程受到抑制,Western 结果也显示 CCND1 的表达量下降^[12-14]。Ito-Kureha 等^[15]利用微阵列分析的方法,在三阴性乳腺癌细胞系中筛选出了 NF- κ B 的靶基因、原肌球蛋白调节蛋白 1(TM0D1),研究发现 TM0D1 能够促进乳腺癌细胞的增殖转移能力,在体外实验中也证实其能促进小鼠乳腺肿瘤的形成和转移。NF- κ B 还能够直接转录调节中心体复制相关的酶: Polo 样激酶 (pLK4),PLK4 作为 NF- κ B 的靶基因使 NF- κ B 调节细胞周期进程的机制更加明确,这也解释了为什么 NF- κ B 异常激活增加了基因组的不稳定性和增殖异常^[16]。另一方面,肿瘤的生长调节因子(TNF- α)、表皮生长因子(EGF)和表皮生长因子受体(EGFR)也受到 NF- κ B 的调节作用,他们之间形成一个正反馈调节环来促进肿瘤细胞的增殖^[17]。

p65 在 NF- κ B 促进乳腺癌细胞增殖的过程中起到至关重要的作用,作为关键转录因子,p65 起到对增殖相关靶基因的调节作用,在这个过程中也受到很多因素的调节。其中辅转录因子的调控,对于 p65 行使转录活性至关重要。研究表明细胞周期蛋白依赖激酶 6(CDK6)通常在异常增殖的肿瘤细胞中控制 G1 期的进程,它在物理水平上和功能上与 p65 相互作用,转录激活 p65 靶基因的表达^[18]。 α -辅肌动蛋白 4(ACTN4)也可以作为 p65 的辅转录因子,来促进 p65 的转录活性^[19]。这种辅调节作用对于 p65 发挥转录活性是必需的。

1.2 NF- κ B 抑制乳腺癌细胞的凋亡及其机制 癌细胞生存能力增强不仅体现在增殖能力的增强,另一个重要的影响因素就是凋亡的抑制作用增强,细胞凋亡是一种程序性的坏死。在小鼠成纤维细胞中干扰 p65 的表达,使细胞 TNF- α 诱导凋亡的作用增强,说明 NF- κ B 的激活抑制了 TNF- α 诱导凋亡的作用^[20]。有研究表明在 HER2⁺乳腺癌细胞中激活 NF- κ B 抑制细胞的凋亡作用^[21]。在乳腺癌细胞中 FOXP3-miR-146-NF- κ B 负反馈调节环能够抑制细胞的凋亡^[22]。

NF- κ B 抑制肿瘤细胞的凋亡主要通过调节凋亡相关基因的表达实现。细胞凋亡调控基因包括 C-myc、c-jun、Bcl-2、c-fos、ras、p53、bcl-x、bax 等。NF- κ B 能够上调凋亡抑制因

作者简介 黄环静(1989-),女,硕士在读,研究方向:乳腺癌分子诊断与转移机制;E-mail:huanjing1989929@126.com。

子 Bcl-2、TNF 受体相关因子 (TRAF1 和 TRAF2)、JNK 等抗凋亡基因的表达^[23-24];另一方面激活的 NF- κ B 通过 TRAF 抑制 caspase-8 的表达来抑制细胞凋亡^[25]。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 不仅能够诱导细胞凋亡还能够激活 NF- κ B 抑制肿瘤细胞的凋亡,这种双重作用也与 caspase-8 相关^[26]。NF- κ B 的活性直接影响凋亡的能力,p65 的 Ser536 磷酸化状态对于 p65 的抑制凋亡作用至关重要,磷酸化后使 p65 失去凋亡抑制作用而体现凋亡的诱导作用^[27]。说明关键位点的激活状态对于 p65 活性的调节至关重要。NF- κ B 可以作为影响细胞凋亡的分子开关,一旦被激活细胞的凋亡作用则被抑制。

2 NF- κ B 促进乳腺癌细胞转移及其机制

乳腺癌的转移是受多种因素影响的,多基因参与的复杂生物学行为。研究表明 NF- κ B 能够促进乳腺癌细胞的转移,在乳腺癌细胞中抑制 NF- κ B 的活性或者干扰掉 p65 的表达能够抑制癌细胞的转移能力^[28]。研究表明 NF- κ B 能够通过促进 MMP9 的表达促进乳腺癌的转移^[29]。MMP9 能够破坏细胞外基质,使肿瘤细胞易于进入血液或淋巴循环,促进肿瘤细胞转移,在乳腺癌组织中 MMP9 高表达^[30]。VEGF 能够促进血管内皮细胞增殖促进血管生成从而促进乳腺癌细胞的转移,NF- κ B 对其存在正调控作用,在乳腺癌中的表达量呈正相关^[31]。TNF- α 还能够激活 NF- κ B 诱导 EMT 相关转录因子 SLUG、TWIST1 的表达,促进乳腺癌细胞的转移^[32-33]。

NF- κ B 调节乳腺癌的转移能力也受到多种因素的影响。Paul 等^[34]研究显示 cytokine-PKC λ/μ -RelA 能够调节与三阴性乳腺癌侵袭相关的基因,PKC λ/μ 为三阴性乳腺癌的治疗提供了可选择的靶点。p300 可以促进 p65 的乙酰化作用,染色体重塑蛋白 SMAR1 与 p300 形成竞争性结合作用,抑制 p65 的乙酰化作用,从而降低了 IL-8 的表达,进一步抑制了乳腺癌细胞的转移能力^[35]。睾丸特异性蛋白酶 50 (TSP50) 诱导乳腺癌细胞的增殖需要 NF- κ B 信号通路的参与,它能够刺激 NF- κ B 靶基因 MMP-9 的表达^[36]。缺氧诱导因子 (HIF1 α) 能够促进乳腺癌的转移,这种作用依赖于它与 NF- κ B 的相互作用,并且 NF- κ B 的活性以及下游炎症相关的靶基因的表达与 HIF1 α 都有直接关系^[37]。Zeste 基因增强子同源物 2 (EZH2) 可以与 p65 相互作用调节 p65 靶基因的表达,但是在不同 ER 状态的乳腺癌细胞中 EZH2 的作用是不同的,对 p65 靶基因的调控作用也不一样^[38]。综上所述 NF- κ B 对转移的促进作用及其机制虽然已经有较为深入的研究,但是随着一些新的蛋白功能的发现,NF- κ B 对乳腺癌转移的促进作用及机制也变得更加明确。

3 应用前景

NF- κ B 做为炎症信号通路与乳腺癌的发生发展有密不可分的关系,其激活状态在一定程度上可以反映乳腺癌的恶性程度。在其他类型肿瘤中也起到至关重要的作用。在肺癌、肝癌、结直肠癌等实体肿瘤中通常由于 NF- κ B 的异常激活导致肿瘤的恶化。NF- κ B 的异常激活通常能够影响增殖、凋亡、转移等相关的蛋白表达,从而促进肿瘤细胞增殖,抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞转移。NF- κ B 的激活状态也受到多种因素的影响,上游的炎症信号 TNF- α 、IL-1 等均能刺激

NF- κ B 的激活;NF- κ B 的激活状态还受 p65 的磷酸化乙酰化状态影响,一些基因可以作为辅转录因子与 p65 结合,影响 p65 的活性从而促进或者抑制 p65 靶基因的表达。

基于 NF- κ B 对肿瘤细胞生物学行为的影响,多种针对 NF- κ B 的抗肿瘤药物也得到深入的研究。激活 ER+乳腺癌细胞中的 NF- κ B 信号通路之后,细胞变为 ER 非依赖型,转移能力增强^[39-41]。在三阴性乳腺癌中 NF- κ B 一般处于较高的激活状态^[2-3],可以将 NF- κ B 作为 ER-乳腺癌的治疗靶点。二甲基延胡索酸 (DMF) 可以对 p65 进行共价修饰从而抑制 NF- κ B 的活性,达到抑制浸润性乳腺癌发展的目的^[42]。青藤碱可以调节 IL-4/miR-324-5p/CUEDC2 信号通路来抑制 NF- κ B 的活性,从而抑制乳腺癌细胞的迁移侵袭能力^[43]。另外 NF- κ B 上游的一些负调控因子,泛素连接酶 SOCS-1、miRNAs 均可以做为 NF- κ B 的抑制靶点^[44]。

综上所述,NF- κ B 对乳腺癌的发生、发展、治疗都有着重要作用,并且还与化疗敏感性和耐药性有关系,寻求抑制 NF- κ B 活性的有效可靠地方法对乳腺癌乃至其他肿瘤的治疗都有非同寻常的意义,在临床上将 NF- κ B 抑制剂和放疗配合应用,降低耐药性,在肿瘤治疗方面有着很好的应用前景。

参考文献:

- [1] 景彩萍,何静子,魏晓丽.炎症因子 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 与乳腺癌的关系[J].延安大学学报:医学科学版,2014(3):61
- [2] Inoue J I, Gohda J, Akiyama T, et al. NF- κ B activation in development and progression of cancer[J]. Cancer Sci, 2007, 98(3): 268
- [3] Karin M. Nuclear factor- κ B in cancer development and progression[J]. Nature, 2006, 441(792): 431
- [4] Baldwin A S. Series introduction: the transcription factor NF- κ B and human disease[J]. J Clin Invest, 2001, 107(1): 3
- [5] O'dea E, Hoffmann A. The regulatory logic of the NF- κ B signaling system[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, 2(1): a000216
- [6] Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF- κ B family of transcription factors and its regulation [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(4): a000034
- [7] Karin M, Greten F R. NF- κ B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression[J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(10): 749
- [8] Luo J L, Kamata H, Karin M. IKK/NF- κ B signaling: balancing life and death—a new approach to cancer therapy[J]. J Clin Invest, 2005, 115(10): 2625
- [9] Kaisho T, Takeda K, Tsujimura T, et al. IkappaB kinase alpha is essential for mature B cell development and function[J]. J Exp Med, 2001, 193(4): 417
- [10] Pahl H L. Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors[J]. Oncogene, 1999, 18(49): 6853
- [11] Guttridge D C, Albanese C, Reuther J Y, et al. NF- κ B controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1[J]. Mol Cell Biol, 1999, 19(8): 5785
- [12] 王玲,单保恩,桑梅香,等.靶向沉默 p65 基因对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖及凋亡的影响[J].南方医科大学学报,2011,31(10):1742

- [13] 王玲,单保恩,曹玉,等.靶向 p65 基因的 miRNA 对人三阴性乳腺癌细胞裸鼠移植瘤生长的抑制作用[J]. 中国癌症杂志,2012,22(2):96
- [14] 王玲,赵连梅,张超,等.沉默 p65 基因对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 细胞周期的影响[J]. 肿瘤防治研究,2011,38(11):1236
- [15] Ito-Kureha T, Koshikawa N, Yamamoto M, et al. Tropomodulin 1 expression driven by NF- κ B enhances breast cancer growth[J]. Cancer Res, 2015, 75(1): 62
- [16] Ledoux A C, Sellier H, Gillies K, et al. NF κ B regulates expression of Polo-like kinase 4[J]. Cell Cycle, 2013, 12(18): 3052
- [17] Biswas D K, Cruz A P, Gansberger E, et al. Epidermal growth factor-induced nuclear factor kappa B activation: A major pathway of cell-cycle progression in estrogen-receptor negative breast cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(15): 8542
- [18] Handschick K, Beuerlein K, Jurida L, et al. Cyclin-dependent kinase 6 is a chromatin-bound cofactor for NF- κ B-dependent gene expression[J]. Mol Cell, 2014, 53(2): 193
- [19] Zhao X, Hsu K S, Lim J H, et al. Alpha actinin 4 potentiates nuclear NF- κ B activity in podocytes Independent of its cytoplasmic actin binding function[J]. J Biol Chem, 2015, 290(1): 338
- [20] Sen N, Paul B D, Gadalla M M, et al. Hydrogen sulfide-linked sulphydration of NF- κ B mediates its antiapoptotic actions[J]. Mol Cell, 2012, 45(1): 13
- [21] Biswas D K, Shi Q, Baily S, et al. NF- κ B activation in human breast cancer specimens and its role in cell proliferation and apoptosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(27): 10137
- [22] Liu R H, Liu C, Chen D Q, et al. FOXF3 controls an miR-146/NF- κ B negative feedback loop that inhibits apoptosis in breast cancer cells[J]. Cancer Res, 2015, 75(8): 1703
- [23] Varfolomeev E, Wayson S M, Dixit V M, et al. The inhibitor of apoptosis protein fusion c-IAP2.MALT1 stimulates NF- κ B activation independently of TRAF1 AND TRAF2[J]. J Biol Chem, 2006, 281(39): 29022
- [24] Papa S, Zazzeroni F, Pham C G, et al. Linking JNK signaling to NF- κ B: a key to survival[J]. J Cell Sci, 2004, 117(Pt 22): 5197
- [25] Wang C Y, Mayo M W, Korneluk R G, et al. NF- κ B antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation [J]. Science, 1998, 281(5383): 1680
- [26] Li X J, Zhao Y, Zhang Y F, et al. Tumor necrosis factor α stimulates Her-2 cleavage by activated caspase-8[J]. Cell Physiol Biochem, 2012, 30(4): 889
- [27] Bu Y W, Li X N, He Y C, et al. A phosphomimetic mutant of RelA/p65 at Ser536 induces apoptosis and senescence: An implication for tumor-suppressive role of Ser536 phosphorylation[J]. Int J Cancer, 2016, 138(5): 1186
- [28] Xiao J S, Duan X P, Yin Q, et al. The inhibition of metastasis and growth of breast cancer by blocking the NF- κ B signaling pathway using bio-reducible PEI-based/p65 shRNA complex nanoparticles[J]. Biomaterials, 2013, 34(21): 5381
- [29] Oh J H, Kim J H, Ahn H J, et al. Syndecan-1 enhances the endometrial cancer invasion by modulating matrix metalloproteinase-9 expression through nuclear factor kappaB[J]. Gynecol Oncol, 2009, 114(3): 509
- [30] Jacob A, Jing J, Lee J, et al. Rab40b regulates trafficking of MMP2 and MMP9 during invadopodia formation and invasion of breast cancer cells[J]. J Cell Sci, 2013, 126(Pt 20): 4647
- [31] 杨晓文,崔明,王世清,等.乳腺癌组织核因子- κ B 和血管内皮生长因子表达及其临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志,2009,16(3): 190, 199
- [32] Storci G, Sansone P, Mari S, et al. TNF α up-regulates SLUG via the NF- κ B/HIF1 α axis, which imparts breast cancer cells with a stem cell-like phenotype[J]. J Cell Physiol, 2010, 225(3): 682
- [33] Li C W, Xia W Y, Huo L F, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by TNF- α requires NF- κ B-mediated transcriptional upregulation of Twist1[J]. Cancer Res, 2012, 72(5): 1290
- [34] Paul A, Gunewardena S, Stecklein S R, et al. PKC α /t signaling promotes triple-negative breast cancer growth and metastasis [J]. Cell Death Differ, 2014, 21(9): 1469
- [35] Malonia S K, Yadav B, Sinha S, et al. Chromatin remodeling protein SMAR1 regulates NF- κ B dependent Interleukin-8 transcription in breast cancer[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 55: 220
- [36] Song Z B, Ni J S, Wu P, et al. Testes-specific protease 50 promotes cell invasion and metastasis by increasing NF- κ B-dependent matrix metalloproteinase-9 expression[J]. Cell Death Dis, 2015, 6: e1703
- [37] Tafani M, Pucci B, Russo A, et al. Modulators of HIF1 α and NF κ B in cancer treatment: is it a rational approach for controlling malignant progression[J]. Front Pharmacol, 2013, 4: 13
- [38] Lee S T, Li Zhimei, Wu Zhenlong, et al. Context-specific regulation of NF- κ B target gene expression by EZH2 in breast cancers[J]. Mol Cell, 2011, 43(5): 798
- [39] Pratt M A, Bishop T E, White D, et al. Estrogen withdrawal-induced NF- κ B activity and bcl-3 expression in breast cancer cells: roles in growth and hormone independence[J]. Mol Cell Biol, 2003, 23(19): 6887
- [40] Boersma M C, Dresselhaus E C, De Biase L M, et al. NF- κ B and estrogen receptor α interactions: differential function in estrogen Receptor-Negative and -Positive Hormone-Independent breast cancer cells[J]. J Neurosci, 2011, 1(14): 5414
- [41] Lee S H, Nam H S. TNF α -induced down-regulation of estrogen receptor α in MCF-7 breast cancer cells[J]. Mol Cells, 2008, 26(3): 285
- [42] Kastrati I, Siklos M I, Calderon-Gierszal E L, et al. Dimethyl fumarate inhibits the nuclear factor κ B pathway in breast cancer cells by covalent modification of p65 protein[J]. J Biol Chem, 2016, 291(7): 3639
- [43] Song L Q, Liu D, Zhao Y, et al. Sinomenine inhibits breast cancer cell invasion and migration by suppressing NF- κ B activation mediated by IL-4/miR-324-5p/CUEDC2 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 464(3): 705
- [44] Boldin M P, Baltimore D M. New effectors and regulators of NF- κ B [J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 205