

DOI: 10.13376/j.cbls/2022048

文章编号: 1004-0374(2022)04-0409-11

## NF- $\kappa$ B在非小细胞肺癌中的作用及治疗研究

朱帅旗<sup>1</sup>, 段海潇<sup>1</sup>, 汪洋<sup>1</sup>, 胡翰<sup>1</sup>, 刘滨磊<sup>1,2\*</sup>

(1 湖北工业大学生物工程与食品学院, 武汉 430068; 2 武汉滨会生物科技股份有限公司, 武汉 436030)

**摘要:** 核因子- $\kappa$ B (nuclear transcription factor-kappa B, NF- $\kappa$ B) 通过多种信号通路调控细胞生命代谢活动, 同时它在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 形成、侵袭、转移及血管生成等过程中扮演重要角色。NF- $\kappa$ B 在 NSCLC 中处于高度活化的状态已被证实, 开发运用 NF- $\kappa$ B 抑制剂并联合放化疗等手段治疗 NSCLC 患者的策略取得重大进展。此外, NF- $\kappa$ B 通过改变肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中免疫/炎症细胞的分化与功能, 抑制或促进 NSCLC 的生长和转移。因此, 靶向 NF- $\kappa$ B 疗法能够抑制 NSCLC 的生长和转移、减少炎症因子的分泌并增强抗肿瘤免疫应答, 但也要避免 NF- $\kappa$ B 活性的抑制对免疫系统的弱化。该文对 NF- $\kappa$ B 在 NSCLC 中的作用及治疗研究进行概述。

**关键词:** 核因子- $\kappa$ B; 信号通路; 非小细胞肺癌; NF- $\kappa$ B 抑制剂; 肿瘤免疫

中图分类号: Q51; R734.2 文献标志码: A

## Research on the role and treatment of NF- $\kappa$ B in non-small cell lung cancer

ZHU Shuai-Qi<sup>1</sup>, DUAN Hai-Xiao<sup>1</sup>, WANG Yang<sup>1</sup>, HU Han<sup>1</sup>, LIU Bin-Lei<sup>1,2\*</sup>

(1 Faculty of Bioengineering and Food, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China;

2 Wuhan Binhui Biotechnology Co., Ltd, Wuhan 436030, China)

**Abstract:** Nuclear factor-kappa B (nuclear transcription factor-kappa B, NF- $\kappa$ B) regulates cellular metabolism through a variety of signal pathways and plays an important role in the formation, invasion, metastasis, and angiogenesis of non-small cell lung cancer (NSCLC). It has been confirmed that NF- $\kappa$ B is highly activated in NSCLC. Strategies of NF- $\kappa$ B inhibition combined with radiotherapy and chemotherapy for the treatment of NSCLC patients have showed great progress. In addition, NF- $\kappa$ B inhibition would inhibit/promote the growth or metastasis of NSCLC by changing the differentiation and function of immune/inflammatory cells in tumor microenvironment (TME). Therefore, NF- $\kappa$ B targeted therapy can inhibit the growth or metastasis of NSCLC, reduce the secretion of inflammatory factors and enhance anti-tumor immune response. However, it also should be noticed that the NF- $\kappa$ B activity inhibition might weaken the immune system. In conclusion, this article summarizes the role and treatment research related to NF- $\kappa$ B in NSCLC.

**Key words:** nuclear factor- $\kappa$ B; signaling pathway; non-small cell lung cancer; NF- $\kappa$ B inhibitor; tumor immune

近些年来, 随着抽烟人数的激增, 肺癌的发病率与死亡率居高不下, 这严重威胁了抽烟者及身边人群的生命安全。肺癌为肺部原发性恶性肿瘤, 其发病局部向远处的转移力极高, 治疗预后不良, 在肺癌亚型中, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占比 80% 左右, 是引起肺癌患者死亡的一大亚型<sup>[1]</sup>。NF- $\kappa$ B 在机体代谢中具有非凡意义, 它与细胞增殖分化、免疫与炎症反应以及细胞癌变等

过程密不可分。已有研究证实, NF- $\kappa$ B 的持续活化与 NSCLC 的产生高度相关, 即持续活化的 NF- $\kappa$ B 促进肺细胞发生癌变, 最终导致 NSCLC 生成、恶

收稿日期: 2021-10-12; 修回日期: 2021-11-29

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(82001758);

湖北省教育厅青年人才项目(Q20201403)

\*通信作者: E-mail: liubl@hbut.edu.cn

化<sup>[2]</sup>。这种作用具体体现在 NF- $\kappa$ B 通过调控细胞凋亡、侵袭转移和血管生成等相关促癌基因的转录表达促进非小细胞肺癌的发生发展<sup>[3]</sup>。

## 1 非小细胞肺癌的临床病理特征

肺癌预后较差,其病死率居各种恶性肿瘤之首<sup>[4]</sup>。非小细胞肺癌是肺癌的常见分型,以铂药为基础联合化学疗法医治 NSCLC 患者仍是当下的主要治疗手段<sup>[5]</sup>。近年来,细胞疗法与基因疗法等也被用于治疗非小细胞肺癌,但其疗效仍不显著,且结合 NSCLC 发病早期向身体其他部位转移率高、治疗过程中易出现耐药现象,这些临床特征使得治疗非小细胞肺癌患者的效果不尽人意<sup>[6]</sup>。虽然当下外科手术、放疗、靶向疗法与免疫疗法等技术手段高速发展,但多数被确诊的患者已错过了治疗黄金期,因此寻找高效治疗方法、讨论 NSCLC 的演变机制及发展进程,并对癌前病变进行适当干预,是现代肺癌治疗研究方向的一大热点<sup>[7]</sup>。其中尤其值得重视的是, NF- $\kappa$ B 信号转导通路的激活与非小细胞肺癌的形成、药物抵抗、复发及不良预后有重大关系<sup>[8]</sup>。

## 2 NF- $\kappa$ B 信号通路的生物学特征

核转录因子- $\kappa$ B 是从成熟 B 淋巴细胞的核抽提物中发现的,该转录因子最早被发现是其可与 IgG 轻链基因增强子  $\kappa$ B 序列结合并促进轻链蛋白表达,故而将其命名为核转录因子- $\kappa$ B。NF- $\kappa$ B 是一类介导细胞信号转导的真核细胞转录因子,并与其上游调控蛋白激酶一起组成信号转导通路,在细胞生长分化、免疫应答、炎症反应和肿瘤生成等领域倍受关注<sup>[9]</sup>。在真核细胞中均有 NF- $\kappa$ B 的表达且种类丰富的 NF- $\kappa$ B 共同组成其庞大家族。RelA、RelB、Rel、NF- $\kappa$ B1 及 NF- $\kappa$ B2 成员属于哺乳动物 NF- $\kappa$ B 家族,此外果蝇的 NF- $\kappa$ B 家族由 Dif 和 Dorsal 构成。一般而言, NF- $\kappa$ B 大家族因子都带有一个由 300 多个氨基酸所形成的 N-末端区域,该区域又被称为 Rel 同源区 (Rel homology domain/NF- $\kappa$ B-Rel-Dorsal, RHD/NRD), RHD 内具有 DNA 结合、蛋白二聚体化和发挥核定位功能的亚区<sup>[10]</sup>。一般人们所述的经典 NF- $\kappa$ B 则是指由 p65 和 p50 二者组成的蛋白二聚体,即 RelA,在所有细胞中都有表达。

由 I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$ 、I $\kappa$ B $\gamma$  和 I $\kappa$ B $\epsilon$  等组成的 I $\kappa$ B (inhibitor  $\kappa$ B) 家族具有内源抑制 NF- $\kappa$ B 转录活性的功能,它们覆盖 NF- $\kappa$ B 表面的核定位信号 (nuclear localization

signal, NLS) 进而抑制 NF- $\kappa$ B 入核,最终阻止 NF- $\kappa$ B 与核中的调控基因结合。细胞处于静息状态时, NF- $\kappa$ B 二聚体与 I $\kappa$ Bs 蛋白共同组成三聚体而无法向核内转运。具体而言, I $\kappa$ B $\alpha$  与 I $\kappa$ B $\beta$  具有针对 RelA 与 c-Rel 聚合体的抑制性, I $\kappa$ B $\gamma$  和 I $\kappa$ B $\epsilon$  则主要抑制 p53-p52 二聚体生成。值得一提的是,近年有部分研究报道 I $\kappa$ B $\alpha$  仅掩盖 NF- $\kappa$ B 因子上一个 NLS,对 NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B $\alpha$  聚集体向核内转运并无抑制,但 I $\kappa$ B $\alpha$  向外转运信号使得 NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B $\alpha$  复合物向胞浆外运。总而言之,只要该聚合物向内和向外转运的趋势相对保持动态平衡, NF- $\kappa$ B 就处于非活化状态<sup>[11]</sup>。

IKK 蛋白激酶调控 I $\kappa$ Bs 的解离失活,其在 NF- $\kappa$ B 信号转导中处于中心地位,通过 IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$  与 IKK $\gamma$  成员之间协调作用共同调节下游信号转导。其中 IKK $\alpha$  与 IKK $\beta$  通过使 I $\kappa$ B $\alpha$  和 I $\kappa$ B $\beta$  蛋白中的丝氨酸残基磷酸化进而泛素化最终发挥其催化功能,而 IKK $\gamma$  激酶本身则无催化活性,但它具有调节 IKK 家族其他成员活性的特性<sup>[12]</sup>。

人们根据 NF- $\kappa$ B 信号通路激活的方式不同将其分为两大类:经典通路与旁路替代通路。(1) 经典通路:当遭受胞外因子或致癌因素刺激时,细胞内 NF- $\kappa$ B 信号通路转导激活 I $\kappa$ B 激酶 (IKK),而后 I $\kappa$ B $\alpha$  上特定位置的丝氨酸残基触发磷酸化而后泛素化被降解,最终导致 NF- $\kappa$ B 核转录因子脱离 I $\kappa$ B $\alpha$  的约束并暴露自身表面的 NLS, NF- $\kappa$ B 入核后与靶基因结合,促进靶基因转录进而表达生长因子、趋化因子、黏附分子、一氧化氮合酶与协同刺激分子,最终实现对细胞生命活动的调控<sup>[13]</sup>。(2) 旁路替代通路:诸如 CD40 配体 (CD40L)、TNF 家族中 B 细胞活化因子即 BAFF (B cell activating factor of the TNF family)、淋巴毒素 LT (lymphotoxin) 或病毒蛋白等因子激活 IKK 后导致 NF- $\kappa$ B2 前体 (P100) 发生磷酸化并进一步被加工修饰为 NF- $\kappa$ B2 (p52),而 p52 与 RelB 结合生成功能性复合体并入核促进靶基因的转录表达,进而对细胞生物学行为进行干预<sup>[14]</sup>。

## 3 NF- $\kappa$ B 与非小细胞肺癌的发生发展

### 3.1 NF- $\kappa$ B 与非小细胞肺癌的发生

NF- $\kappa$ B 转录因子在非小细胞肺癌的形成中扮演重要角色,它参与多种与细胞生长代谢相关信号通路、抑制 NSCLC 凋亡、促进细胞增殖与血管生成,这些均与致癌过程密切相关。NF- $\kappa$ B 的持续激活会导致一系列正常细胞致癌基因的表达失衡,其在 NSCLC

发生发展中的作用愈发地吸引研究者的关注<sup>[15]</sup>。

非小细胞肺癌的致病机理尚未被明确详细论述,但抽烟无疑是引起 NSCLC 的一大行为因素<sup>[16]</sup>。前期生化数据表明,在香烟烟雾中检测到多种致癌物和辅癌物的存在。联系此前多项研究不难得出 NF- $\kappa$ B 确实在香烟触发 NSCLC 过程中起促进作用的推论。具体说来就是 NF- $\kappa$ B 在正常肺细胞内的活化时间极短。但根据 Shishodia 等<sup>[17]</sup>报道,使用香烟烟雾刺激正常肺细胞后,细胞中的 NF- $\kappa$ B 活化时间超过 24 h,远远超出了正常肺细胞中的活化时长;此外,他们还得出 NF- $\kappa$ B 的活化水平与烟雾和肺细胞的接触量及接触时间呈正相关性的结论。Anto 等<sup>[18]</sup>运用烟雾冷凝物刺激肺细胞进行研究,在受刺激肺细胞内发现 IKK 被明显激活,且 NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B 中 I $\kappa$ B 被降解,核内 NF- $\kappa$ B 含量大幅升高。另有研究表明,香烟烟雾中的一些重金属特别是镉盐具有促进肺细胞中的 NF- $\kappa$ B 表达的效果,这些物质通过信号通路进一步促进致癌基因 c-myc 等的表达,导致 NSCLC 的发生<sup>[19]</sup>。此外,Tao 等<sup>[20]</sup>将 NSCLC 细胞系 A549 细胞培养在含尼古丁的培养基中,在培养后的细胞中发现 NF- $\kappa$ B 激活程度显著增强,维生素 K<sub>3</sub> 诱导细胞凋亡的功效也被抑制,后又通过沉默 A549 细胞中的 NF- $\kappa$ B 基因发现维生素 K<sub>3</sub> 诱导细胞凋亡水平明显升高。

小鼠模型经过氨基甲酸乙酯的多次处理后,小鼠肺细胞中 NF- $\kappa$ B 被激活,造成了以下后果。(1)招募炎性细胞到肺部并促进炎性细胞分泌 TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ )、IL-12 (interleukin-12) 等炎症因子,导致肺部出现慢性炎症<sup>[21]</sup>。而肺部慢性炎症的出现一方面有助于肺泡细胞的增殖,利于生成非典型腺瘤样增生病灶;另一方面抑制细胞凋亡促进非典型腺瘤样细胞转移,最终促进 NSCLC 的演变进程<sup>[22]</sup>。(2)激活的 NF- $\kappa$ B 通过上调肺细胞中 *Bcl-2*、*c-FLIP* 和 *c-IAP2* 等抗凋亡基因的转录表达,促进原始与变异肺泡细胞的存活增殖能力、抑制细胞凋亡,促进 NSCLC 的发生<sup>[23]</sup>。此外,与氨基甲酸乙酯处理的小鼠模型不同,在 IL-3 (interleukin-3)、IFN- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ) 和 GM-CSF (granulocytes macrophagecolony stimulating factor) 等基因缺陷小鼠模型中,活化的 NF- $\kappa$ B 调控肺细胞表达分泌 IL-6 (interleukin-6),而 IL-6 经激活信号转导及转录激活因子信号通路 3 (signal transduction and activator of transcription 3, STAT3) 抑制体液免疫和获得性免疫反应,导致免疫细胞的免疫监视能力被削弱,最终

促进小鼠体内自发性非小细胞肺癌的发生<sup>[24]</sup>。

## 3.2 NF- $\kappa$ B与非小细胞肺癌的发展

### 3.2.1 NF- $\kappa$ B促进非小细胞肺癌的增殖

NF- $\kappa$ B 信号通路在多种非小细胞肺癌组织中通常呈组成性活化,这种异常活化通过干扰细胞凋亡与细胞正常周期,在 NSCLC 的恶化增殖中发挥重要作用<sup>[25]</sup>。目前已有研究表明,NF- $\kappa$ B 转录因子通过促进非小细胞肺癌细胞抗凋亡进而使其产生抗药性,在 NSCLC 抗药及不良预后中扮演重要角色<sup>[26]</sup>。NF- $\kappa$ B 因子自身和相关调控蛋白酶与非小细胞肺癌抗凋亡及细胞周期调控高度关联,其促进 NSCLC 发展的主要机制是通过调控细胞抗凋亡和细胞周期相关基因的表达促进细胞增殖,抑制细胞凋亡<sup>[27]</sup>。

一般而言,细胞凋亡对于机体稳态的维持和防止细胞失控癌变具有举足轻重的作用。而 NF- $\kappa$ B 是调控细胞凋亡的核心因子,既严格受死亡受体信号通路调控,同时自身以反式激活的方式调控下游一些抗凋亡基因的转录表达。从这一层面来看,活化的 NF- $\kappa$ B 或许是细胞及病毒致癌基因发挥其功能的基本条件,通过抑制凋亡的发生促进 NSCLC 的发生发展<sup>[28]</sup>。与此观点相应的研究发现是:抑制 NF- $\kappa$ B 核因子活性就会抑制很多 NSCLC 细胞系存活与增殖,促进细胞触发凋亡<sup>[29]</sup>。

此外,细胞周期的紊乱利于 NSCLC 细胞无限增殖,且这种周期紊乱与 NF- $\kappa$ B 的持续活化有着密切关系。NF- $\kappa$ B 被激活后促进 *cyclin A*、*cyclin B*、*cyclin D1*、*cyclin E* 等细胞周期相关基因的转录表达,抑制 *P21<sup>cip/Waf1</sup>* 与 *Rb* 基因的表达,使得细胞周期由 G<sub>1</sub> 期加速至 S 期,最终导致 NSCLC 细胞的无限增殖<sup>[7,30]</sup>。此外,激活后的 NF- $\kappa$ B 转录因子亦可通过促进 CHK1、CHK2、P-CDC2 等 G<sub>2</sub>/M 细胞周期关卡蛋白的表达,促进 NSCLC 细胞周期由 G<sub>2</sub> 期到 M 期转变,最终促进 NSCLC 细胞的增殖<sup>[26]</sup>。在细胞周期相关基因 *Cyclin D1* 启动子上游带有 NF- $\kappa$ B 的结合位点,这一发现证实了 NF- $\kappa$ B 转录因子确实参与了细胞周期调控<sup>[31-32]</sup>。总而言之,活化的 NF- $\kappa$ B 因子主要通过调节与细胞周期和细胞增殖相关的蛋白表达促进细胞周期由 G<sub>1</sub> 期至 S 期、G<sub>2</sub> 期至 M 期的转变,最终导致非小细胞肺癌细胞的无限增殖<sup>[33]</sup>。

### 3.2.2 NF- $\kappa$ B促进非小细胞肺癌的侵袭和转移

肿瘤细胞疯狂增殖与转移扩散是肿瘤恶化进程中的一大特征,它们争夺维持机体正常代谢的营养,最后将人体能量完全耗竭直至患者失去生命。此外,

肿瘤细胞离开原发灶向其他组织器官转移,在破坏原发器官功能的同时,还会在继发部位造成严重伤害。此外,肿瘤的转移与复发是危害痊愈患者生命安全的又一重大因素,据统计数据表明,非小细胞肺癌患者在被发现时已有转移现象的约占比62%。因此,在治疗 NSCLC 的过程中不但要抑制肿瘤细胞增殖能力,更应抑制它们的迁移与侵袭<sup>[34]</sup>。

在非小细胞肺癌组织中, NF- $\kappa$ B 转录因子被激活后通过多种途径促进细胞的侵袭和转移,最主要的途径是通过促进胞外基质降解并增强上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 进而导致肿瘤细胞的侵袭和转移能力增强<sup>[35]</sup>。研究证实, NF- $\kappa$ B 与 NSCLC 的侵袭转移行为存在密切关系,基于 NF- $\kappa$ B 转录因子亚基的特定转录活性,通过前馈环路往往导致非小细胞肺癌的形成与侵袭<sup>[36]</sup>。具体说来, NF- $\kappa$ B 转录因子的活化促进非小细胞肺癌转移相关因子如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、纤溶酶原激活物尿激酶 (urokinase plasminogen activator, u-PA) 等因子的分泌,有助于增强 NSCLC 的侵袭转移能力。Sliva 等<sup>[37]</sup>发现非小细胞肺癌细胞中持续激活的 NF- $\kappa$ B 促进 u-PA 因子的表达。研究表明,在 MMPs 编码基因启动子序列上游的 -615、-600 位点分别都有 NF- $\kappa$ B 转录因子的结合序列,被激活的 NF- $\kappa$ B 促进非小细胞肺癌的 MMPs 表达分泌,这使 NSCLC 的侵袭转移能力进一步增强。据文献报道,环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, Cox-2) 在 NSCLC 中的表达水平远远高出正常细胞,而编码 Cox-2 基因的 5' 末端恰好具有 2 处 NF- $\kappa$ B 结合位点,这表明 NF- $\kappa$ B 转录因子调控 Cox-2 基因的表达即活化的 NF- $\kappa$ B 可促进 Cox-2 的表达分泌<sup>[38-39]</sup>。此外,非小细胞肺癌组织中高度活化的 NF- $\kappa$ B 转录因子抑制 E-钙黏素的表达分泌,进而抑制细胞与细胞之间的黏附;同时增强整合素  $\beta$ 1 (integrin  $\beta$ 1) 的表达,导致 NSCLC 细胞与胞外基质之间的黏附力增强。Kumar 等<sup>[40]</sup>研究证实, NF- $\kappa$ B 在活化后上调上皮间质转化总开关转录因子 SNAIL2、TWIST1 与 ZEB2 的表达,继而触发 NSCLC 的 EMT 功能并增强其侵袭转移力。以上研究都表明,处于活化状态的 NF- $\kappa$ B 信号通路具有增强非小细胞肺癌的侵袭转移能力的作用。

### 3.2.3 非小细胞肺癌血管生成依赖于NF- $\kappa$ B的激活

当血管生成促进因子与抑制因子二者的平衡状态被打破后,组织基底膜发生降解、内皮细胞增殖并发生迁移、生成三维立体血管结构,继而彼此交

汇形成血管网。血管生成继而为肿瘤连续不断地提供营养是肿瘤细胞无限增殖的必要条件<sup>[41]</sup>。该过程往往受到多种因子的共同调控,这些与血管生成相关因子基因的启动子上游具有 NF- $\kappa$ B 结合区域,这些区域恰是细胞因子发挥自身介导内皮细胞激活功能的调控区域<sup>[42]</sup>。

NF- $\kappa$ B 对非小细胞肺癌血管生成过程具有一定的促进作用<sup>[43]</sup>。在非小细胞肺癌细胞中, VEGF (vascular endothelial growth factor)、Cox-2、IL-8 (interleukin-8) 的表达水平和 NF- $\kappa$ B 信号通路活化程度相关,高度活化的 NF- $\kappa$ B 通过上调其下游基因的表达促进 NSCLC 的血管生成<sup>[44]</sup>。相关研究证实,当 NSCLC 处于缺氧状态下时,促血管生成因子 Cox-2 和 VEGF 等因子的表达严格受 NF- $\kappa$ B 信号通路调控,其中 VEGF 作为促血管生成作用最强的因子,在促血管形成和促进非小细胞肺癌细胞浸润和转移中扮演关键角色<sup>[45]</sup>。在 Lewis 小鼠模型中,活化的 NF- $\kappa$ B 转录因子通过增强 bFGF (basic fibroblast growth factor)、VEGF 和 PDGF (platelet-derived endothelial cell growth factor) 等血管生成相关因子的表达,促进非小细胞肺癌组织新生血管的生成<sup>[46]</sup>。总而言之, NF- $\kappa$ B 信号通路通过上调血管生成相关因子的表达促进非小细胞肺癌新生血管的形成,从而为 NSCLC 组织的无限增殖提供营养支持。

## 4 非小细胞肺癌中NF- $\kappa$ B活化的意义

根据非小细胞肺癌的分子生物学病理报告剖析,肺细胞癌变是多重元素影响、多个基因失控表达共同作用的结果<sup>[47]</sup>。在该过程中,除致癌基因被激活、抑癌基因被失活外,肺细胞生长代谢调控的失衡是非小细胞肺癌发生发展的另一个重要特征<sup>[48]</sup>。NF- $\kappa$ B 在所有调控细胞生命活动信号通路中处于中心地位,它除与细胞免疫、炎症、生长代谢过程相关外,还与 NSCLC 的恶化演变紧密相关<sup>[49]</sup>,这种相关性具体表现在持续激活的 NF- $\kappa$ B 转录因子增强非小细胞肺癌的抗凋亡、侵袭转移及血管生成能力<sup>[29]</sup>。高表达的 NF- $\kappa$ B 和 NSCLC 临床特征相关性显著:在相关的体外研究中, NF- $\kappa$ B 信号通路在许多非小细胞肺癌细胞系中高水平活化被 Tang 等<sup>[50]</sup>证实;另外,根据非小细胞肺癌患者的组织病理学报告显示, NF- $\kappa$ B 信号通路在非小细胞肺癌组织中亦是异常组成性活化的,且 NF- $\kappa$ B 转录亚基的特定活性可通过其前馈环路造成非小细胞肺癌的形成和侵袭<sup>[51]</sup>。Mayo 等<sup>[52]</sup>报道证实,在原癌基因

Ras 诱导肺泡细胞癌变的过程中通常发现 NF- $\kappa$ B 的过度激活。Zhang 等<sup>[48]</sup>证实, 非小细胞肺癌组织中的 NF- $\kappa$ B 高度激活且分化更低, 恶性程度更高。除此之外, 高度活化的 NF- $\kappa$ B 转录因子可通过作用于不同的靶基因, 表达相应蛋白酶, 这对于促进 NSCLC 抗凋亡、增强其转移侵袭力和促进血管生成具有重大意义。NF- $\kappa$ B 调控炎症因子、黏附因子和趋化因子的表达, 激活的 NF- $\kappa$ B 同时通过多种机制诱导肿瘤免疫抑制(耐受), 从而促进 TME 局部炎症的形成, 最终刺激 NSCLC 的恶性增殖、EMT、血管生成、侵袭转移。以上的发现提示 NF- $\kappa$ B 信号通路可以作为治疗非小细胞肺癌的潜在新靶点, 从而为晚期患者提供全新的高效治疗策略并延长患者的生存期<sup>[53]</sup>。

## 5 以NF- $\kappa$ B为靶点治疗非小细胞肺癌的策略

NF- $\kappa$ B 核因子与非小细胞肺癌的发生发展密切相关, 其信号通路的高度活化往往导致一系列细胞癌变相关基因的表达失控, 但其中详细机制仍未完全发现。有研究表明 NF- $\kappa$ B 转录因子在非小细胞肺癌细胞系如 A549 细胞中的表达活性明显偏高, 且其活性与非小细胞肺癌的抗药性呈正相关<sup>[4]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号通路成员本身以及其调控的细胞凋亡、细胞周期、侵袭与转移等相关蛋白都与细胞病变致癌有或轻或重的联系, 所以在预防和治疗 NSCLC 的过程中更应抑制 NF- $\kappa$ B 活性。客观来讲, NF- $\kappa$ B 转录因子的活化就像一把双刃剑, 正常的免疫系统功能需要这种活化, 但是过度活化的 NF- $\kappa$ B 极易引起慢性炎症甚至肿瘤的形成, 这种二重性与 NSCLC 的形成演变息息相关<sup>[54]</sup>。引人注目的是, 一些肿瘤激动剂和促癌蛋白可以促进肺细胞 NF- $\kappa$ B 的活化, NF- $\kappa$ B 与 NSCLC 之间的密切关系被进一步证实。但其中冲突的一点是, 放化疗与细胞因子在增加 NSCLC 细胞凋亡率的同时伴随着 NF- $\kappa$ B 的激活入核, 这启示 NSCLC 自我抵抗防御的路径之一是通过激活的 NF- $\kappa$ B 实现治疗抵抗与免疫逃逸的恶性循环<sup>[55]</sup>。针对以上研究发现, 一种全新治疗 NSCLC 的策略被提出验证, 即 NF- $\kappa$ B 抑制剂在促进 NSCLC 细胞发生凋亡的同时提高患者对放化疗等疗法的治疗敏感性, 这的确为晚期患者的治疗手段开辟了新的途径<sup>[56]</sup>。迄今基于 NF- $\kappa$ B 信号通路在非小细胞肺癌中的作用研发出多种药物, 从该层面来讲, 抑制了 NF- $\kappa$ B 活性就可以抑制非小细胞肺癌的发生发展<sup>[49]</sup>。

另有多项研究表明, 在多药耐药型非小细胞肺癌细胞中, NF- $\kappa$ B 处于高度活化状态, 这与肿瘤化疗有一定关联。这种关联体现在化疗药物在使肿瘤细胞以 DNA 损伤的方式发生凋亡, 但伴随 DNA 损伤的同时会触发 NF- $\kappa$ B 的活化进而阻碍细胞凋亡的发生。多药耐药基因 *MDR1* 启动子的第一个外显子序列中的 NF- $\kappa$ B 结合序列被 Bentires-Alj 等<sup>[57]</sup>发现, 这表明 NF- $\kappa$ B 能够激活 *MDR1* 启动子进而促进 *MDR1* 基因转录表达。这直接证实 *MDR1* 严格受 NF- $\kappa$ B 信号通路调控, 最终引起 P 糖蛋白过表达, 促进 NSCLC 获得抗药性。除以上观点外, 诸如 Akt 与 NF- $\kappa$ B 等调节细胞增殖与凋亡的信号转导通路的持续激活亦会使 NSCLC 产生抗药性。国外一项研究表明, 用吉西他滨对 H157、A549 及 H460 等非小细胞肺癌细胞系进行处理后, 细胞内 NF- $\kappa$ B 水平明显升高, 用其他药物如顺铂 (DDP)、紫杉醇 (多西他赛) 或依托泊苷等进行同样试验也得出一致结论<sup>[58]</sup>。同时, 国内研究表明, 将具有 NF- $\kappa$ B 抑制性质的吡咯烷二硫氨基甲酸 (PDTC) 联合顺铂 (DDP) 处理非小细胞肺癌细胞系 A549 细胞后发现细胞的增殖活性被抑制<sup>[59]</sup>。以上研究证实, NF- $\kappa$ B 信号通路诱导非小细胞肺癌细胞产生耐药性, 同时也为以 NF- $\kappa$ B 为靶点的治疗手段提供了有力证据。但同时不可忽略的是, 经典 NF- $\kappa$ B 在调节 TME 炎症与免疫反应中发挥核心作用, 因此在靶向 NF- $\kappa$ B 通路治疗 NSCLC 时须正确看待其中的关系。

### 5.1 靶向NF- $\kappa$ B信号通路治疗非小细胞肺癌的策略(图1)

当下以 NF- $\kappa$ B 信号通路为靶点医治非小细胞肺癌已有多种策略, 这些策略主要以靶向(抑制) NF- $\kappa$ B 通路进行治疗, 这种策略是国内外针对 NSCLC 治疗的又一研究热点, 已取得很大突破<sup>[48]</sup>。当下针对 NF- $\kappa$ B 信号通路治疗非小细胞肺癌的策略主要有: (1) 抑制 IKK 激酶的激活, 即 IKK 抑制剂; (2) 抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白的降解, 即 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白酶体抑制剂; (3) 阻断 NF- $\kappa$ B 转录因子入核过程: SN-50 和 SR-I $\kappa$ B $\alpha$ ; (4) 抑制 NF- $\kappa$ B 与靶基因结合, 如 NSAID。

IKK 与 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白酶体抑制剂是迄今研究最深且较成熟的 NF- $\kappa$ B 抑制剂。I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白酶体抑制剂主要通过阻断 I $\kappa$ B $\alpha$  的降解抑制 NF- $\kappa$ B 通路的活化, 包含第一代的硼替佐米与第二代的卡非佐米、Delanzomib、Ixazomib、Oprozomib 和 NPI-0052。其中硼替佐米主要抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  的降解, 同时增强 I $\kappa$ B $\alpha$  与 NF- $\kappa$ B 转录因子之间的结合力, 抑制 NF- $\kappa$ B

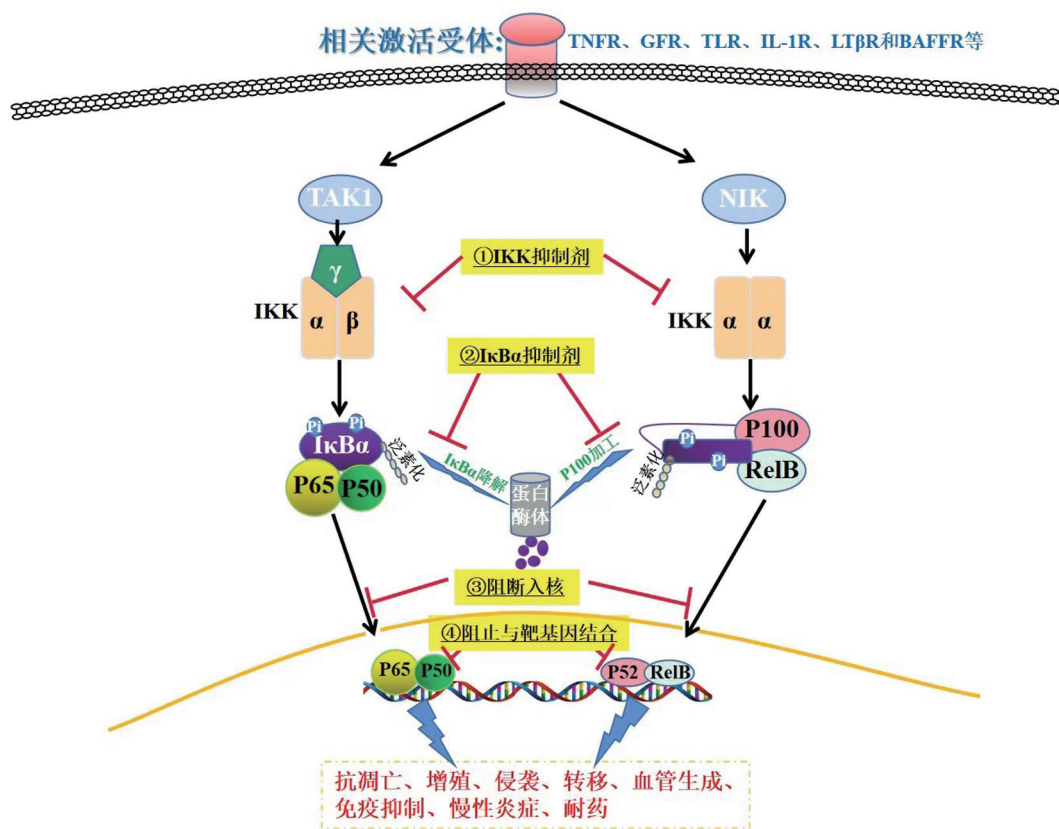


图1 激活NF-κB的两种方式及靶向策略

因子核转运, 最终抑制 NF-κB 信号通路中与 NSCLC 细胞生存、转移和血管生成相关基因的表达, 进而实现抗肿瘤的目标<sup>[60]</sup>。但临床 II 期结果表明, 硼替佐米单药或联合其他化药治疗晚期非小细胞肺癌患者都没有显示出具有统计学差异的治疗优势<sup>[61]</sup>; 硼替佐米联合吉西他滨或顺铂药物治疗 NSCLC 患者的药效也未确定, 尚待进一步深入研究<sup>[62]</sup>。此外, 当硼替佐米联合紫杉醇 / 顺铂的同时再施以放疗 / 联合吉西他滨 / 顺铂来治疗晚期 NSCLC 患者却展示出优良的治疗效果<sup>[63]</sup>。NPI-0052 与卡非佐米属于第二代 NF-κB 转录因子抑制剂, 目前未有相关临床研究表明两者能在非小细胞肺癌的治疗中发挥临床药效。另外, 比较引人注目的是, IKK 激酶作为 NF-κB 信号通路中的中心成员, 被选为抑制 NF-κB 活性重大策略中的另一靶点。当下 IKK 抑制剂主要包含 Bay-11-7085、Bay-11-7082、AS602868、BMS-345541 及 TPCA-1。目前研究表明, IKK 抑制剂将会在非小细胞肺癌治疗中发挥临床功效。但截止目前为止, 未有临床研究报道 IKK 抑制剂能延长非小细胞肺癌患者的生存期, 后续仍需对 IKK 抑制剂对非小细胞肺癌中的 NF-κB 活性影响进行更深入的研究<sup>[43]</sup>。

## 5.2 其他药物疗法与非小细胞肺癌NF-κB的关系

据近些年文献报道, 许多具有促进非小细胞肺癌细胞凋亡、抑制其迁移侵袭和血管形成功效的天然产物亦是基于抑制 NF-κB 核因子转录活性的机制。Cheng 等<sup>[59]</sup>发现黄芪甲苷通过抑制 NF-κB 活性抑制 A549 细胞的侵袭迁移能力。Zhang 等<sup>[26]</sup>研究发现, 黄嘌呤促进人非小细胞肺癌细胞系 A549 细胞凋亡, 胞内的 NF-κB 活性亦被显著抑制。于多<sup>[64]</sup>研究发现, 异甘草素对 A549 细胞的抗肿瘤作用正是基于抑制 NF-κB 转录活性实现的。陈赐慧等<sup>[65]</sup>在肺平瘤膏防止非小细胞肺癌 A549 细胞转移的研究中也得出 NF-κB 转录因子被抑制的结论。另外, 从红酒中分离的一种特殊成分即白藜芦醇具有治疗非小细胞肺癌的功效, 且近年来多项研究证实, 白藜芦醇通过抑制 NF-κB 转录活性实现抗肿瘤的功效。Liao 等<sup>[66]</sup>用白藜芦醇对 H838 细胞进行预处理后发现细胞对放疗的敏感性增强, 同时观察到细胞中 NF-κB 表达被明显抑制。亦有研究表明茶多酚具有一定的抗 NSCLC 血管生成能力, 王婧等<sup>[67]</sup>发现茶多酚对移植非小细胞肺癌肿瘤细胞的 Lewis 小鼠体内的受 NF-κB 调控的 Cox-2、Survivin 等肿瘤相关因子具有抑制作用。Wang 等<sup>[68]</sup>在研究苏特黄素

抑制 A549 细胞侵袭机制时, 也得出肿瘤细胞内高度活化的 NF- $\kappa$ B 被抑制的结论。另外, 据前期体外研究发现, 苦参类复合物对肿瘤细胞有着促凋亡的功效, 同时调控促凋亡基因 *Bcl-2* 上游的 NF- $\kappa$ B 活性亦被抑制。在此基础上, Chen 等<sup>[69]</sup> 根据复方苦参注射液联合铂类治疗 III/IV 期非小细胞肺癌患者的 37 项 RCT 的荟萃分析数据得出联合疗法优于单药的结论。

近年来, 溶瘤病毒 (oncolytic virus, OV) 作为治疗肿瘤的全新基因疗法, 经改造修饰后可以成为杀伤肿瘤的有力武器, 另外还可在其基因载体上搭载其他靶向基因, 为非小细胞肺癌治疗带来了曙光<sup>[70-71]</sup>。据报道, 溶瘤腺病毒、溶瘤麻疹病毒与单纯疱疹病毒对肺癌 (包括非小细胞肺癌) 均有着不错的治疗效果<sup>[72-73]</sup>。在癌症治疗时, 即如前所述在 NSCLC 中可以观察到 NF- $\kappa$ B 的异常活化, NF- $\kappa$ B 已作为重要治疗靶点引起广泛关注。同时, NF- $\kappa$ B 的活性可被 OV 改变, 从而触发免疫反应并调节 NF- $\kappa$ B 通路。受限于 OV 单一疗法的局限性, 通过将抗肿瘤药物和 OV 与 NF- $\kappa$ B 调节药物联用, 可以增强其溶瘤效果。如 Maliandi 等<sup>[74]</sup> 报道溶瘤腺病毒 AduPARE1A 与吉西他滨通过抑制肿瘤细胞 NF- $\kappa$ B 活性发挥协同抗肿瘤作用。另外, NF- $\kappa$ B 抑制剂与溶瘤病毒联合治疗 NSCLC 的设想已被提出, 这无疑为 NF- $\kappa$ B 抑制剂和溶瘤病毒挖掘出更大的治疗潜力<sup>[75]</sup>。夏茂等<sup>[76]</sup> 发现 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制剂 PS1145 与溶瘤麻疹病毒之间具有联合协同抗 NSCLC (A549 和 H1299) 的功效。无独有偶, 经改造修饰后的 I 型和 II 型溶瘤单纯疱疹病毒具有促进肿瘤细胞凋亡, 抑制细胞侵袭转移的抗肿瘤功效<sup>[77]</sup>。但这种抗肿瘤效果与 NF- $\kappa$ B 相关性的研究尚未被报道, 但从病毒相关蛋白的功能性研究可以发现溶瘤单纯疱疹病毒的一些蛋白确实具有抑制 NF- $\kappa$ B 的功效。Zhang 等<sup>[78-79]</sup> 研究发现, 病毒蛋白 ICP0 和 UL42 具有抑制肿瘤细胞内 NF- $\kappa$ B 核移位的作用, 这种作用分别是通过 ICP0 蛋白和 UL42 蛋白与 NF- $\kappa$ B 亚基互作使其失活实现的。另据 Cai 等<sup>[80]</sup> 报道, 病毒蛋白 UL2 通过抑制 p65 亚基 Ser536 位点的磷酸化进而抑制 NF- $\kappa$ B 的活化入核。综上, 溶瘤病毒作为新的有前途的癌症疗法, 其抗肿瘤潜力有待挖掘研究, 同时与 NF- $\kappa$ B 抑制剂的协同使用更应考虑进来。相信随着对溶瘤病毒疗法机制研究的不断深入, NF- $\kappa$ B 抑制剂联合溶瘤病毒治疗 NSCLC 的协同广谱性会得到极大拓展。

另外, NF- $\kappa$ B 抑制剂联合 TNF- $\alpha$  治疗非小细胞肺癌的研究也被报道。由于 TNF- $\alpha$  在发挥抗肿瘤效应时具有两面性: 一方面, 其通过与细胞表面受体如肿瘤坏死因子受体 (TNFR-1 和 TNFR-2) 即外源性途径以及线粒体功能障碍即内源性途径相互作用, 最终启动 Caspase 依赖细胞凋亡途径; 另一方面, TNF- $\alpha$  作为 NF- $\kappa$ B 的激动剂, 作用于大多数 NSCLC 细胞时会促进细胞的增殖、存活、血管生成和转移能力, 有助于肿瘤细胞逃避 TNF- $\alpha$  诱导的细胞毒性<sup>[81]</sup>。当 TNF- $\alpha$  与 NF- $\kappa$ B 抑制剂或具有抑制 NF- $\kappa$ B 活性的药物联合使用时, 通过靶向其效应信号通路, 削弱 NF- $\kappa$ B 信号转导并增敏 TNF- $\alpha$  诱导非小细胞肺癌发生凋亡, 有助于它们的抗炎和抗癌活性<sup>[82]</sup>。如 Yodkeeree 等<sup>[83]</sup> 报道, 一种阿朴啡类生物碱即司来宁可增敏 TNF- $\alpha$  诱导 A549 细胞的凋亡并抑制其侵袭能力, 并证实该疗效是基于抑制 NF- $\kappa$ B 活性实现的。Ooppachai 和 Yodkeeree<sup>[84]</sup> 研究发现, 荷包牡丹碱通过抑制 NF- $\kappa$ B 活性增强 TNF- $\alpha$  诱导人非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡和杀伤作用, 并且具有抑制 TNF- $\alpha$  活化细胞侵袭与迁移的功效。Sethi 等<sup>[28]</sup> 证实南蛇藤醇在多种肿瘤细胞, 包括非小细胞肺癌 H1299 细胞中促进 TNF- $\alpha$  诱导的细胞凋亡并抑制细胞侵袭, 细胞中 NF- $\kappa$ B 的表达水平也相应地被抑制。

### 5.3 靶向NF- $\kappa$ B疗法与非小细胞肺癌肿瘤免疫(图2)

肿瘤细胞与间质组织细胞之间动态、双向、错综密集的相互作用网络共同构成 TME, 其成员有肿瘤细胞、免疫细胞、内皮细胞、成纤维细胞、胞外基质、趋化因子、细胞因子和受体等。在 NSCLC 肿瘤免疫环境中, 树突状细胞、肿瘤相关巨噬细胞、髓系来源抑制性细胞、中性粒细胞、NK 细胞、B 细胞、T 细胞及 NSCLC 相关成纤维细胞中的 NF- $\kappa$ B 均有激活, 并调节炎症, 促进 NSCLC 恶性转化、生长与转移, 并避免肿瘤被宿主免疫系统消灭<sup>[85]</sup>。

当 TME 中的免疫细胞受到 DAMP、TNF、PAMP 及 IL-1 相关因子刺激后, 自身会通过 NF- $\kappa$ B 通路分泌炎症因子、生长因子和趋化因子等。其中炎症因子可激活 NSCLC 细胞 NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进 NSCLC 的 EMT、血管生成、侵袭及转移。同时 NSCLC 分泌趋化因子招募更多的免疫细胞至 TME 进而促进局部慢性炎症, 最终建立一种慢性正反馈环路促进肿瘤形成和转移<sup>[86]</sup>。慢性炎症作为非小细胞肺癌恶化的一大特征, 其形成过程极为复杂。炎症反应的原初功能是清除外来入侵物与受损组织,

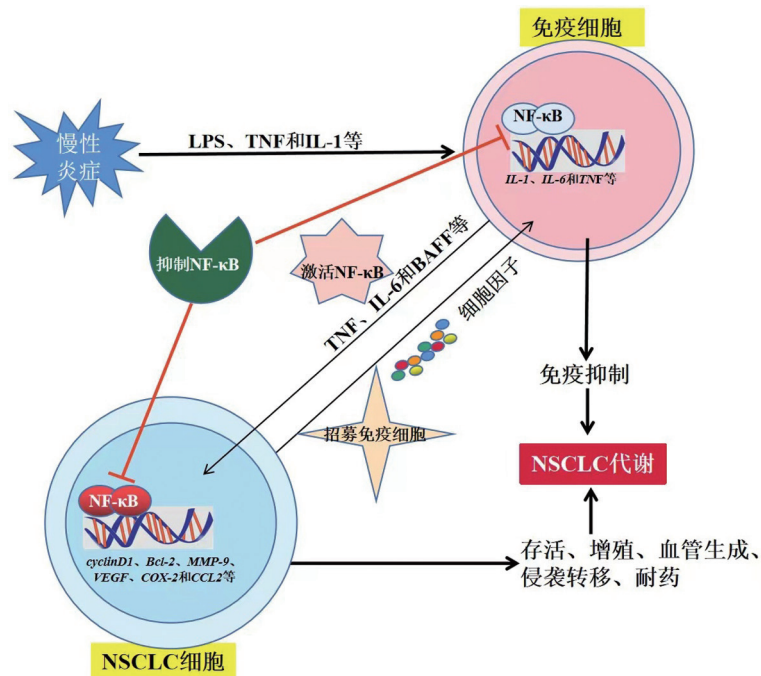


图2 靶向NF-κB疗法与肿瘤免疫

但 TME 中的炎症细胞的构成与功能往往被改变, 进而产生免疫抑制, 促进肿瘤免疫逃逸。诸如肿瘤细胞与基质细胞通过激活 NF-κB 促进慢性炎症和免疫抑制, 利于肿瘤细胞逃避免疫识别, 最终实现 NSCLC 的增殖、血管生成、转移, 进而产生耐药性<sup>[87]</sup>。

慢性炎症与免疫反应是表征 TME 的两大核心因素, TME 中存在的大量免疫/炎症细胞(髓源性抑制细胞、中性粒细胞及肿瘤相关的巨噬细胞等)和细胞因子(IL-6、IL-10 及 TGF-β 等)会导致慢性炎症和免疫抑制, 肿瘤细胞的侵袭转移能力和抗癌药物敏感性亦被调节。一方面, 分泌的细胞因子影响细胞毒性 T 细胞和抗原提呈细胞的功能, 从而抑制肿瘤特异性免疫反应, 为 NSCLC 营造独特的免疫抑制环境<sup>[88]</sup>; 另一方面, NSCLC 细胞通过 NF-κB 信号通路改变 TME 中免疫/炎症细胞的分化功能, 这可能会促进肿瘤细胞的增殖。NF-κB 高活性介导的肿瘤炎症或免疫抑制反应既可单独发生, 亦可同时发生, 两者之间存在一定的联系<sup>[89]</sup>。抑制 NF-κB 信号通路可以抑制 NSCLC 的生长、减少炎症因子的分泌并增强抗肿瘤免疫应答。

靶向 NF-κB 疗法既可以促进 NSCLC 细胞凋亡、抑制其侵袭转移和血管生成, 又可以抑制由慢性炎症正反馈环路诱导的 NSCLC 形成与转移。但由于经典 NF-κB 转录因子在免疫反应中具有至关重要的地位, 且预测抑制 NF-κB 的净效应很难, 长期使用

NF-κB 抑制疗法甚至会导致免疫缺陷, 所以应采取短时间和间歇性给药的方式靶向 NF-κB 治疗 NSCLC。另外, 基于 NF-κB 亚基具有部分重叠但功能不同的特性, 具有细胞特异性和亚基特异性的 NF-κB 抑制药物才是比较理想的<sup>[90]</sup>。

## 6 总结展望

综合以上论述, NF-κB 在调节细胞生长代谢中处于核心地位, 它在非小细胞肺癌中处于持续性激活状态, 且高度活化的 NF-κB 与 NSCLC 患者的临床特征具有高度关联性, 这启示人们靶向 NF-κB 活性治疗非小细胞肺癌具有非凡的临床意义。从此角度出发, NF-κB 核因子抑制剂在晚期非小细胞肺癌的治疗中取得很大的进展。但迄今为止, NF-κB 抑制剂的作用机制尚未被详细论述, 又加上包含人工合成在内的许多 NF-κB 抑制剂具有非特异性因素干扰, 用药不当甚至会造成免疫缺陷, 因此对于 NF-κB 在非小细胞肺癌中的活化意义仍需更深入的研究。明确 NF-κB 在非小细胞肺癌发病中的机制, 寻找安全高效且高特异性的 NF-κB 活性抑制剂将是 NSCLC 疗法的新挑战。随着分子诊断学与肿瘤药物学的飞速发展, NF-κB 信号通路与非小细胞肺癌关系得到逐步明确, 其具体机制逐步被揭示, 那么 NF-κB 抑制剂单用或联合放化疗与基因疗法治疗非小细胞肺癌的设想就会实现, 医治非小细胞肺癌的方



略更加高效、手段更加完善, 挽救 NSCLC 患者生命并延长患者生存期限的目标终将被实现。

### [参 考 文 献]

- [1] Tan WL, Jain A, Takano A, et al. Novel therapeutic targets on the horizon for lung cancer. *Lancet Oncol*, 2016, 17: e347-62
- [2] Taniguchi K, Karin M. NF- $\kappa$ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 309-24
- [3] Bradford JW, Baldwin AS. IKK/nuclear factor- $\kappa$ B and oncogenesis: roles in tumor-initiating cells and in the tumor microenvironment. *Adv Cancer Res*, 2014, 121: 125-45
- [4] El-Hussein A, Manoto SL, Ombinda-Lemboumba S, et al. A review of chemotherapy and photodynamic therapy for lung cancer treatment. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21: 149-61
- [5] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*, 2018, 553: 446-54
- [6] Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893: 1-19
- [7] Zheng K, Chen R, Sun Y, et al. Cantharidin-loaded functional mesoporous titanium peroxide nanoparticles for non-small cell lung cancer targeted chemotherapy combined with high effective photodynamic therapy. *Thorac Cancer*, 2020, 11: 1476-86
- [8] Ryan SL, Beard S, Barr MP, et al. Targeting NF- $\kappa$ B-mediated inflammatory pathways in cisplatin-resistant NSCLC. *Lung Cancer*, 2019, 135: 217-27
- [9] Kim IY, Stadtman TC. Inhibition of NF- $\kappa$ B DNA binding and nitric oxide induction in human T cells and lung adenocarcinoma cells by selenite treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 12904-7
- [10] Lawrence T. The nuclear factor NF- $\kappa$ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1: a001651
- [11] Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Nat Immunol*, 2011, 12: 695-708
- [12] Chen ZJ. Ubiquitination in signaling to and activation of IKK. *Immunol Rev*, 2012, 246: 95-106
- [13] Chen ZJ. Ubiquitin signalling in the NF- $\kappa$ B pathway. *Nat Cell Biol*, 2005, 7: 758-65
- [14] Sun SC. The non-canonical NF- $\kappa$ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 545-58
- [15] Liu W, Wang H, Bai F, et al. IL-6 promotes metastasis of non-small-cell lung cancer by up-regulating TIM-4 via NF- $\kappa$ B. *Cell Prolif*, 2020, 53: e12776
- [16] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83: 584-94
- [17] Shishodia S, Potdar P, Gairola CG, et al. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates cigarette smoke-induced NF- $\kappa$ B activation through inhibition of I $\kappa$ B $\alpha$  kinase in human lung epithelial cells: correlation with suppression of COX-2, MMP-9 and cyclin D1. *Carcinogenesis*, 2003, 24: 1269-79
- [18] Anto RJ, Mukhopadhyay A, Shishodia S, et al. Cigarette smoke condensate activates nuclear transcription factor- $\kappa$ B through phosphorylation and degradation of I $\kappa$ B $\alpha$ : correlation with induction of cyclooxygenase-2. *Carcinogenesis*, 2002, 23: 1511-8
- [19] Stavrides JC. Lung carcinogenesis: pivotal role of metals in tobacco smoke. *Free Radic Biol Med*, 2006, 41: 1017-30
- [20] Tao Z, Lu H, Shang X, et al. Nicotine prevents the apoptosis induced by menadione in human lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 342: 928-34
- [21] Gao X, Zhang S, Wang L, et al. Anti-inflammatory effects of neochlorogenic acid extract from mulberry leaf (*Morus alba* L.) against LPS-stimulated inflammatory response through mediating the AMPK/Nrf2 signaling pathway in A549 cells. *Molecules*, 2020, 25: 1385
- [22] Dougan M, Li D, Neuberger D, et al. A dual role for the immune response in a mouse model of inflammation-associated lung cancer. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2436-46
- [23] Zaynagetdinov R, Stathopoulos GT, Sherrill TP, et al. Epithelial nuclear factor- $\kappa$ B signaling promotes lung carcinogenesis via recruitment of regulatory T lymphocytes. *Oncogene*, 2012, 31: 3164-76
- [24] Li Y, Du H, Qin Y, et al. Activation of the signal transducers and activators of the transcription 3 pathway in alveolar epithelial cells induces inflammation and adenocarcinomas in mouse lung. *Cancer Res*, 2007, 67: 8494-503
- [25] Sarkar FH, Li Y. NF- $\kappa$ B: a potential target for cancer chemoprevention and therapy. *Front Biosci*, 2008, 13: 2950-9
- [26] Zhang L, Ruan J, Yan L, et al. Xanthatin induces cell cycle arrest at G<sub>2</sub>/M checkpoint and apoptosis via disrupting NF- $\kappa$ B pathway in A549 non-small-cell lung cancer cells. *Molecules*, 2012, 17: 3736-50
- [27] Manna SK, Aggarwal BB. All-trans-retinoic acid upregulates TNF receptors and potentiates TNF-induced activation of nuclear factors- $\kappa$ B, activated protein-1 and apoptosis in human lung cancer cells. *Oncogene*, 2000, 19: 2110-9
- [28] Sethi G, Ahn KS, Pandey MK, et al. Celastrol, a novel triterpene, potentiates TNF-induced apoptosis and suppresses invasion of tumor cells by inhibiting NF- $\kappa$ B-regulated gene products and TAK1-mediated NF- $\kappa$ B activation. *Blood*, 2007, 109: 2727-35
- [29] Stathopoulos GT, Sherrill TP, Cheng DS, et al. Epithelial NF- $\kappa$ B activation promotes urethane-induced lung carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 18514-9
- [30] Yang L, Zhou Y, Li Y, et al. Mutations of p53 and KRAS activate NF- $\kappa$ B to promote chemoresistance and tumorigenesis via dysregulation of cell cycle and suppression of apoptosis in lung cancer cells. *Cancer Lett*, 2015, 357: 520-6
- [31] Xie X, Xiao H, Ding F, et al. Over-expression of prolyl hydroxylase-1 blocks NF- $\kappa$ B-mediated cyclin D1 expression and proliferation in lung carcinoma cells. *Cancer Genet*, 2014, 207: 188-94
- [32] Kim ES, Lee JJ, Wistuba II. Cotargeting cyclin D1 starts a

- new chapter in lung cancer prevention and therapy. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4: 779-82
- [33] Chen L, De Menna M, Groenewoud A, et al. A NF- $\kappa$ B-Activin A signaling axis enhances prostate cancer metastasis. *Oncogene*, 2020, 39: 1634-51
- [34] Wu S, Luo M, To KKW, et al. Intercellular transfer of exosomal wild type EGFR triggers osimertinib resistance in non-small cell lung cancer. *Mol Cancer*, 2021, 20: 1-17
- [35] Zeng Q, Li S, Zhou Y, et al. Interleukin-32 contributes to invasion and metastasis of primary lung adenocarcinoma via NF- $\kappa$ B induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression. *Cytokine*, 2014, 65: 24-32
- [36] Yang S, Li J, Chen Y, et al. MicroRNA-216a promotes M1 macrophages polarization and atherosclerosis progression by activating telomerase via the Smad3/NF- $\kappa$ B pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865: 1772-81
- [37] Sliva D, Rizzo MT, English D. Phosphatidylinositol 3-kinase and NF- $\kappa$ B regulate motility of invasive MDA-MB-231 human breast cancer cells by the secretion of urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem*, 2002, 277: 3150-7
- [38] Alaniz L, García M, Cabrera P, et al. Modulation of matrix metalloproteinase-9 activity by hyaluronan is dependent on NF- $\kappa$ B activity in lymphoma cell lines with dissimilar invasive behavior. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 324: 736-43
- [39] González-Ramos R, Donnez J, Defrère S, et al. Nuclear factor- $\kappa$ B is constitutively activated in peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod*, 2007, 13: 503-9
- [40] Kumar M, Allison DF, Baranova NN, et al. NF- $\kappa$ B regulates mesenchymal transition for the induction of non-small cell lung cancer initiating cells. *PLoS One*, 2013, 8: e68597
- [41] Viallard C, Larrivé B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis*, 2017, 20: 409-26
- [42] Lennikov A, Mirabelli P, Mukwaya A, et al. Selective IKK2 inhibitor IMD0354 disrupts NF- $\kappa$ B signaling to suppress corneal inflammation and angiogenesis. *Angiogenesis*, 2018, 21: 267-85
- [43] Yano S, Nishioka Y, Goto H, et al. Molecular mechanisms of angiogenesis in non-small cell lung cancer, and therapeutics targeting related molecules. *Cancer Sci*, 2010, 94: 479-85
- [44] Huang S, Robinson JB, DeGuzman A, et al. Blockade of nuclear factor- $\kappa$ B signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8. *Cancer Res*, 2000, 60: 5334-9
- [45] Yano S, Shinohara H, Herbst RS, et al. Production of experimental malignant pleural effusions is dependent on invasion of the pleura and expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor by human lung cancer cells. *Am J Pathol*, 2000, 157: 1893-903
- [46] Gao P, Gao YJ, Liang HL. Effect of NF- $\kappa$ B inhibitor PDTC on VEGF and endostatin expression of mice with Lewis lung cancer. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8: 220-4
- [47] Carrà G, Lingua MF, Maffeo B, et al. P53 vs NF- $\kappa$ B: the role of nuclear factor- $\kappa$ B in the regulation of p53 activity and vice versa. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 4449-58
- [48] Zhang Z, Ma J, Li N, et al. Expression of nuclear factor- $\kappa$ B and its clinical significance in nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82: 243-8
- [49] Struzik J, Szulc-Dąbrowska L. NF- $\kappa$ B signaling in targeting tumor cells by oncolytic viruses—therapeutic perspectives. *Cancers*, 2018, 10: 426
- [50] Tang X, Liu D, Shishodia S, et al. Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) is frequently expressed in lung cancer and preneoplastic lesions. *Cancer*, 2010, 107: 2637-46
- [51] Kontopodis E, Kotsakis A, Kentepozidis N, et al. A phase II, open-label trial of bortezomib (VELCADE®) in combination with gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77: 949-56
- [52] Mayo MW, Wang CY, Cogswell PC, et al. Requirement of NF- $\kappa$ B activation to suppress p53-independent apoptosis induced by oncogenic Ras. *Science*, 1997, 278: 1812-5
- [53] Gaptulbarova KA, Tsyganov MM, Pevzner AM, et al. NF- $\kappa$ B as a potential prognostic marker and a candidate for targeted therapy of cancer. *Exp Oncol*, 2020, 42: 263-9
- [54] Pikarsky E, Ben-Neriah Y. NF- $\kappa$ B inhibition: a double-edged sword in cancer? *Eur J Cancer*, 2006, 42: 779-84
- [55] Dukaew N, Chairatvit K, Pitchakarn P, et al. Inactivation of AKT/NF- $\kappa$ B signaling by eurycomalactone decreases human NSCLC cell viability and improves the chemosensitivity to cisplatin. *Oncol Rep*, 2020, 44: 1441-54
- [56] Nazeem S, Azmi AS, Hanif S, et al. Plumbagin induces cell death through a copper-redox cycle mechanism in human cancer cells. *Mutagenesis*, 2009, 24: 413-8
- [57] Bentires-Alj M, Barbu V, Fillet M, et al. NF- $\kappa$ B transcription factor induces drug resistance through MDR1 expression in cancer cells. *Oncogene*, 2003, 22: 90-7
- [58] Denlinger CE, Rundall BK, Keller MD, et al. Proteasome inhibition sensitizes non-small-cell lung cancer to gemcitabine-induced apoptosis. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78: 1207-14
- [59] Cheng X, Gu J, Zhang M, et al. Astragaloside IV inhibits migration and invasion in human lung cancer A549 cells via regulating PKC- $\alpha$ -ERK1/2-NF- $\kappa$ B pathway. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23: 304-13
- [60] Sunwoo JB, Chen Z, Dong G, et al. Novel proteasome inhibitor PS-341 inhibits activation of nuclear factor- $\kappa$ B, cell survival, tumor growth, and angiogenesis in squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2001, 7: 1419-28
- [61] Lara PN Jr, Longmate J, Reckamp K, et al. Randomized phase II trial of concurrent versus sequential bortezomib plus docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a California cancer consortium trial. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12: 33-7
- [62] Piperdi B, Walsh WV, Bradley K, et al. Phase-I/II study of bortezomib in combination with carboplatin and bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012, 7: 1032-40
- [63] Davies AM, Chansky K, Lara PN Jr, et al. Bortezomib

- plus gemcitabine/carboplatin as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S0339). *J Thorac Oncol*, 2009, 4: 87-92
- [64] 于多. 基于 NF- $\kappa$ B 通路探讨异甘草素抗炎与抗肿瘤双重作用及其机制的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020
- [65] 陈赐慧, 花宝金, 李卫东. 肺瘤平膏调控 NF- $\kappa$ B 相关性信号通路防止肺癌转移的分子机制研究[C]. 2013 年浙江省中医药学会肿瘤分会, 浙江省抗癌协会中医肿瘤专委会学术年会暨省级继续教育学习班文集, 2013
- [66] Liao HF, Kuo CD, Yang YC, et al. Resveratrol enhances radiosensitivity of human non-small cell lung cancer NCI-H838 cells accompanied by inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B activation. *J Radiat Res*, 2005, 46: 387-93
- [67] 王婧, 陈信义, 侯丽, 等. 茶多酚对小鼠Lewis肺癌移植瘤中NF- $\kappa$ B, COX-2, Survivin表达的影响. *中国肺癌杂志*, 2012, 15: 271-6
- [68] Wang S, Yan Y, Cheng Z, et al. Sotetsuflavone suppresses invasion and metastasis in non-small-cell lung cancer A549 cells by reversing EMT via the TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B and PI3K/AKT signaling pathway. *Cell Death Discov*, 2018, 4: 26
- [69] Chen H, Yao X, Li T, et al. Compound Kushen injection combined with platinum-based chemotherapy for stage III/IV non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 37 RCTs following the PRISMA guidelines. *J Cancer*, 2020, 11: 1883-98
- [70] Huang Z, Liu M, Huang Y. Oncolytic therapy and gene therapy for cancer: recent advances in antitumor effects of Newcastle disease virus. *Discov Med*, 2020, 30: 39-48
- [71] Cai L, Hu H, Duan H, et al. The construction of a new oncolytic herpes simplex virus expressing murine interleukin-15 with gene-editing technology. *J Med Virol*, 2020, 92: 3617-27
- [72] 侯玉晓, 盛立军, 赵春红, 等. 新II型单纯疱疹溶瘤病毒对肺腺癌的杀伤作用. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44: 266-70
- [73] Zhao Q, Zhang W, Ning Z, et al. A novel oncolytic herpes simplex virus type 2 has potent anti-tumor activity. *PLoS One*, 2014, 9: e93103
- [74] Maliandi MV, Mato-Berciano A, Sobrevals L, et al. AduPARE1A and gemcitabine combined treatment trigger synergistic antitumor effects in pancreatic cancer through NF- $\kappa$ B mediated uPAR activation. *Mol Cancer*, 2015, 14: 1-12
- [75] Mondal M, Guo J, He P, et al. Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16: 2389-402
- [76] 夏茂, 孟刚, 董杰. NF- $\kappa$ B信号通路抑制剂与溶瘤麻疹病毒疫苗株协同抗肺癌的作用及机制. *中国肺癌杂志*, 2021, 24: 245-53
- [77] Wang Y, Jin J, Wu Z, et al. Stability and anti-tumor effect of oncolytic herpes simplex virus type 2. *Oncotarget*, 2018, 9: 24672-83
- [78] Zhang J, Wang K, Wang S, et al. Herpes simplex virus 1 E3 ubiquitin ligase ICP0 protein inhibits tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation by interacting with p65/RelA and p50/NF- $\kappa$ B1. *J Virol*, 2013, 87: 12935-48
- [79] Zhang J, Wang S, Wang K, et al. Herpes simplex virus 1 DNA polymerase processivity factor UL42 inhibits TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation by interacting with p65/RelA and p50/NF- $\kappa$ B1. *Med Microbiol Immunol*, 2013, 202: 313-25
- [80] Cai M, Liao Z, Zou X, et al. Herpes simplex virus 1 UL2 inhibits the TNF- $\alpha$ -mediated NF- $\kappa$ B activity by interacting with p65/p50. *Front Immunol*, 2020, 11: 549
- [81] Lu L, Shi W, Deshmukh RR, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  sensitizes breast cancer cells to natural products with proteasome-inhibitory activity leading to apoptosis. *PLoS One*, 2014, 9: e113783
- [82] Geisler F, Algül H, Paxian S, et al. Genetic inactivation of RelA/p65 sensitizes adult mouse hepatocytes to TNF-induced apoptosis *in vivo* and *in vitro*. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2489-503
- [83] Yodkeeree S, Pompimon W, Limtrakul P. Crebanine, an aporphine alkaloid, sensitizes TNF- $\alpha$ -induced apoptosis and suppressed invasion of human lung adenocarcinoma cells A549 by blocking NF- $\kappa$ B-regulated gene products. *Tumour Biol*, 2014, 35: 8615-24
- [84] Oopachai C, Yodkeeree S. Dicentrine potentiates TNF- $\alpha$ -induced apoptosis and suppresses invasion of A549 lung adenocarcinoma cells via modulation of NF- $\kappa$ B and AP-1 activation. *Molecules*, 2019, 24: 4100
- [85] Li L, Yu R, Cai T, et al. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106939
- [86] Khandia R, Munjal A. Interplay between inflammation and cancer. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020, 119: 199-245
- [87] Rasmi RR, Sakthivel KM, Guruvayoorappan C. NF- $\kappa$ B inhibitors in treatment and prevention of lung cancer. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110569
- [88] Brown JM. Tumor microenvironment and the response to anticancer therapy. *Cancer Biol Ther*, 2002, 1: 453-8
- [89] Yu H, Lin L, Zhang Z, et al. Targeting NF- $\kappa$ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 209
- [90] Taniguchi K, Karin M. NF- $\kappa$ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 309-24