

• 综述 •

NF- κ B 信号通路在胸外科常见恶性肿瘤中的研究进展

梁宝磊^{1,2} 魏豪¹ 石珂¹ 邵长海¹ 柯希贤¹ 蔡庆勇¹

【摘要】 核转录因子- κ B(NF- κ B)参与多种信号通路,诱导细胞抑制凋亡并促进细胞的增殖、侵袭、转移,促进肿瘤细胞血管生成、与致癌作用密切相关。该文旨在对 NF- κ B 信号通路在胸外科常见恶性肿瘤中非小细胞肺癌及食管鳞状细胞癌的研究进展进行综述。

【关键词】 核转录因子- κ B; 非小细胞肺癌; 食管鳞状细胞癌

Research progress of NF- κ B signaling pathway in common diseases of thoracic surgery Liang Baolei^{1,2}, Wei Hao¹, Shi Ke¹, Shao Changhai¹, Ke Xixian¹, Cai Qingyong¹. ¹Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 56300, China, ²Department of Thoracic Surgery, Heilongjiang Forestry Second Hospital, Heilongjiang 153100, China
Corresponding author: Cai Qingyong, Email: cqy008cqy@163.com

【Abstract】 Nuclear transcription factor Kappa B (NF- κ B) is involved in a variety of signaling pathways, including inducing cell inhibition of apoptosis, promoting cell proliferation, invasion, metastasis, and promoting tumor cell angiogenesis, which are closely related to carcinogenesis. This review is intended to provide an overview of the progress in the study of NF- κ B signaling pathways in non-small cell lung cancer and esophageal squamous cell carcinoma of common malignancies in thoracic surgery.

【Key words】 Nuclear transcription factor kappa B; Non-small cell lung cancer; Esophageal squamous cell carcinoma

核转录因子- κ B(nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B)是由成熟的 B 淋巴细胞中提取出来的蛋白,为真核细胞转录调节因子,存在于几乎所有的动物细胞当中。NF- κ B 具有广泛的生物学活性,与炎症、代谢、免疫及肿瘤等方面紧密相关^[1]。有研究表明^[2],NF- κ B 信号通路与各种肿瘤(如肺癌、食管癌、肝癌、胰腺癌等)有着复杂及密切的关系,尤其是 NF- κ B 的亚基特定的转录活性,通过前馈环路而导致癌症形成和侵袭^[3],还可以作用不同的靶基因,对于肿瘤的凋亡、增殖、转移、侵袭及血管生成存在一定的关联性。尤其是近年来基于 NF- κ B 信号通路的作用研究了多种抗肿瘤药物的^[1]。本文就 NF- κ B 在胸外科常见疾病非小细胞肺癌

(non-small cell lung cancer, NSCLC)及食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)^[4]的发病机制研究现状进行综述。

一、NF- κ B 信号通路存在形式及基本作用过程

NF- κ B 是由 B 细胞产生了转录因子^[5]。无活性的 NF- κ B 以二聚体形式存在细胞质中,因为 RHD(rel homology domain)内的核定位信号(nuclear localization signal, NLS)被 I κ B 掩蔽。在典型的 NF- κ B 信号转导过程中,配体如细胞因子,生长因子或脂多糖与它们各自的受体相结合导致 IKK α 、IKK β 和 NF- κ B 必需调节剂(NF- κ B essential modulator, NEMO)。磷酸化的 IKK,特别是 IKK β 继而磷酸化 I κ B α ,其随后通过多聚泛蛋白化进行蛋白酶体介导的降解。I κ B α 的降解导致 NF- κ Bp50 / REL-A 异二聚体核易位。这引起 NF- κ B 靶基因通过与各个靶位点结合而表达^[5]。此外,非典型 NF- κ B 途径,如表皮生长因子受体(epidermal growth

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2019.04.10

基金项目:贵州科学技术基金(黔科合 J 字[2013]2325 号)

作者单位:563000 遵义医学院附属医院胸外科¹;153100 伊春,黑龙江省林业第二医院胸外科²

通信作者:蔡庆勇, E-mail: cqy008cqy@163.com

factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶依赖性 NF- κ B 活化的情况,也可促进癌症的形成^[6]。

二、NF- κ B 信号通路的激活途径

1. 经典激活途径:是研究最广泛的途径。最经典的是 TNF- α -NF- κ B 途径:受体与 TNF- α 结合后,在肿瘤坏死因子受体相关因子 2(TNF receptor associated factor 2, TRAF2)及其蛋白激酶的作用下,IKK 与 TNF 受体相关因子 1(TNF receptor associated factor 1, TNRF1)结合后产生磷酸化。之后,I- κ B 磷酸化与 Lys21、Lys22 等相结合,引起 I- κ B 识别,导致 NF- κ B 核定位信号暴露出来,并且转位至细胞核中,从而产生了相应靶基因的表达^[7]。除此之外,经典的激活途径在转录水平上还可以促进端粒酶(telomerase)的表达,端粒酶结合 p65 后可以增强 NF- κ B 依赖性的 TNF 的作用。IL-6 和 TNF 靶点转录后建立前馈环路而产生作用^[3]。自噬标志物 p62 蛋白(sequestosome 1, p62)可被 NF- κ B 激活后表达升高,并与 TRAF6 结合促进肿瘤细胞中的 NF- κ B 进一步激活,并将核因子红血细胞 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NFE2L2)激活促进肿瘤的形成^[8]。

2. 替代激活途径:激活较经典途径相比非常慢,因为依赖于 NF- κ B 诱导激酶(NF- κ B-inducing kinase, NIK; 也称为 MAP3K14)的激活。替代途径由 TNF 家族的一类细胞因子激活,包括淋巴毒素(lymphotoxin, LT)、TNFSF11(receptor activator of NF- κ B Ligand, RANKL)、CD40 配体(CD40L)和 TNF 家族的 B 细胞活化因子(B cell activating factor of the TNF family, BAFF; 也称为 TNFSF13B)^[9]。

3. 其他激活途径:除了 NF- κ B 的典型、非典型激活外,NF- κ B 通路中 REL-A、REL-B 和 c-REL 已被证实通过自身调节进行激活。因此,有研究对 NF- κ B 亚基的启动子进行分析,证实了 REL-A、REL-B 和 c-REL 的各种 κ B 结合位点的存在^[10-11]。虽然 REL-A 和 c-REL 启动子含有反式激活亚基 REL-A、REL-B 和 c-REL 的结合位点,但 REL-B 启动子在其近侧区域中仅显示 c-REL 和 REL-A / c-REL 的结合位点。因此,NF- κ B 启动子内不同的 κ B 结合位点提示 NF- κ B 前馈环路可以作为重要的肿瘤促进机制的促进因子,如肿瘤细胞的增殖、新生血管生成,以及肿瘤的侵袭和转移^[5]。

三、NF- κ B 信号通路在肿瘤微环境中的作用及功能

在生理条件下,NF- κ B 效应通过负反馈的诱导而自我限制,但在肿瘤细胞中这种自我调节常常失去控制而促进肿瘤细胞存活、增殖、转移,以及血管生成的 NF- κ B 调节基因的活性介导产生,并通过诱导促炎细胞因子的分泌来影响肿瘤微环境。NF- κ B 还通过诱导糖酵解酶的表达而直接抑制线粒体基因的表达,从而使肿瘤细胞的代谢由氧化磷酸化转换为糖酵解,此作用称为瓦伯格效应(Warburg effect)。在此效应的基础上,NF- κ B 通过调节浸润淋巴细胞和巨噬细胞的功能影响机体对癌细胞的先天性免疫反应,从而起到肿瘤促进剂的作用。然而,导致癌症中主要的 IKK / NF- κ B 依赖性效应的调节非常复杂的^[12-13]。

四、NF- κ B 信号通路与肺癌

1. NF- κ B 信号通路与吸烟的关系。据最新的流行病学统计,全球恶性肿瘤中每年新发及病死率第一的恶性肿瘤仍是肺癌^[14],在我国肺癌发病率及病死率也位居所有肿瘤的首位,其中 NSCLC 占肺癌总数的绝大部分。肺癌主要由环境因素引起,尤其是与吸烟和石棉接触密切相关,也与慢性炎症和 NF- κ B 激活有关。NF- κ B 激活在表皮生长因子受体(EGFR)突变型的肺癌中起到关键作用,肺癌中 EGFR 癌基因受抑制而迅速激活 NF- κ B 通路,并通过 IL-6 诱导促进肿瘤的形成^[15]。

2. NF- κ B 信号通路与 NSCLC 的关系。Yang 等^[16]通过实验在 NSCLC 中证实激活 NF- κ B 信号通路后可以上调增殖相关蛋白,并促使 NSCLC 增长。在此基础上,王佳丽^[17]等发现抑制 NF- κ B 信号通路后可以抑制 NSCLC 的增长,深入研究发现通过 Bin1 可以抑制 NF- κ B 的磷酸化,进而降低了 N-cad、MPP-9 的水平,抑制了 NSCLC 的转移和增殖。Yodkeeree 及 Gao 等^[18-19]研究发现,NF- κ B 信号通路促进肿瘤生长可能是促进了 NSCLC 的血管生成。深入研究发现其血管生成的原因可能由于 NF- κ B 信号通路促进了 integrin β 1、MMP2、MMP9 增加^[20-21],也与上调了 TWIST1、ZEB2 和 SNAIL2 有关^[22]。Slotta 等^[23]研究表明,在 IKK β 缺失后肺癌细胞增殖显著降低。IKK 介导的 I κ B 磷酸化被证明主要依赖于 IKK 复合物的中 IKK β 催化亚基,特别是在预防细胞凋亡方面尤为明显。最近研究发

现,在缺乏 IKK α 和 IKK β 的人类细胞中 TNF- α 介导的肿瘤细胞死亡,这表明 IKK α 和 IKK β 都是 TNF- α 信号转导所必需的因素^[24]。

NF- κ B 信号通路也可能由于减少了炎症反应和氧化应激作用^[24-28],而产生抑制肿瘤的功能。在小鼠中激活死亡的 IKK α 突变蛋白的强制表达导致自发性肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, SCC)的发展和肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)的募集,表明 IKK α 在肺鳞状细胞癌中的肿瘤抑制作用^[25,28]。也有报道 IKK α 丢失通过涉及活性氧(reactive oxygen species, ROS)积聚的氧化还原调节途径促进 K-Ras 启动的 NSCLC 发育^[29]。

另外, NF- κ B 亚基 c-REL 具有直接促进癌细胞生长和增殖的作用。最近发现 c-REL 在癌症靶向免疫应答中具有重要作用,用于肿瘤治疗非常有前景^[30]。

五、NF- κ B 信号通路与 ESCC

食管癌的病理分型有明显的人群差异,欧美人群主要以食管腺癌为主,而亚洲人群主要以 ESCC 为主。我国 ESCC 占全球食管癌发病率的绝大部分,也是国际上研究 ESCC 的中心。Lin 等^[31]研究发现,在 ESCC 患者中, Nkx2-8 高表达患者生存率高于低表达患者,很大的原因是由于低表达引起 NF- κ B 信号通路的激活,进而促进食管鳞状细胞的血管生长。深入研究发现是由于抑制 NF- κ B 信号通路中 AKIP1 及 AKIP1 启动因子的作用,从而抑制了信号通路的活性。Liu 等^[32]通过对 ESCC 中检测人类端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)表达及其样本 NF- κ B 信号通路中的关键因子,发现其存在相关性。在深入研究发现 hTERT 可以受到 NF- κ B 信号通路的调节而产生肿瘤的增殖及其他相关功能。Cai 等^[33]研究发现, ESCC 中 CCR7 蛋白的过表达可以增进 NF- κ B 信号通路的活性,进一步影响下游促进肿瘤生长的关键蛋白(包括 TNF- α 、IL-6 等)表达,因此表明 CCR7 对 NF- κ B 信号通路的调节促进 ESCC 的发生与发展。Huang 等^[34]研究发现, ESCC 细胞中沉默 GRP94 基因后抑制线粒体功能和 NF- κ B / COX-2 / VEGF 的表达,抑制 ESCC 的生长和转移能力。Ming 等^[35]研究发现在 ESCC 细胞系和临床样品中 RHCG(Rh family C glycoprotein)的下调与其启动

子甲基化相关。功能分析发现, RHCG 可以抑制小鼠的克隆形成能力、细胞运动性,以及肿瘤形成和转移。进一步研究表明, RHCG 可通过降低其磷酸化来稳定 I κ B,并随后通过阻断 p65 的核转位来抑制 NF- κ B / p65 活性。

六、基于 NF- κ B 信号通路靶向治疗 NSCLC 及 ESCC 的研究

基于 NF- κ B 通路靶向治疗 NSCLC 及 ESCC 近年来研究较多。NF- κ B 抑制剂硼替佐米(bortezomib, Bor)是一种可逆的 26S 蛋白酶体抑制剂,主要用于治疗多发性骨髓瘤的患者^[36-37]。近年来发现该药物可抑制 NSCLC 等其他肿瘤的迁移和侵袭,现用于联合治疗局部晚期或转移的 NSCLC 的临床试验^[38-39]。也有研究发现,硼替佐米联合 2-氨基乙氧基二苯基硼烷(2-aminoethoxydiphenylborane, 2-APB)通过诱导自噬抑制原发或转移的 NSCLC 细胞^[40]。2002 年, Majumdar 等发现沙利度胺(thalidomide)可以消除肿瘤坏死因子 α ,依赖性激活 IKK 和 I κ B α ,首先在 20 世纪 90 年代用于治疗难治性多发性骨髓瘤患者,目前已知沙利度胺已作为 30%~50%的骨髓瘤患者的单一药物,并与皮质类固醇和化疗起到协同作用^[41]。近年来,沙利度胺应用于局部晚期的 EGFR 突变的 NSCLC 联合治疗中的 III 期临床试验;也应用于针对联合放化疗的 ESCC 的 II 期临床试验^[42]。另外,阿司匹林(一种 IKK 抑制剂^[43])经研究发现可调节血管生成因子抑制 NSCLC 的增殖及凋亡,并用于对 NSCLC 及食管癌的辅助治疗^[42]。最近,发现了 c-REL 的亚单位特异性抑制剂(lascorbic acid combination),可用于抑制调节性 T 细胞,作为 NSCLC 的辅助治疗^[44]。因此,抑制 c-REL 可能是一种新的药物治疗方法。除了应用 NF- κ B 抑制药物之外,最近应用 CRISPR/Cas (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated)介导的基因组编辑攻击潜在的 NF- κ B 通路的驱动过程来靶向控制 NF- κ B 依赖性信号转导。因此, NF- κ B 似乎是癌症治疗非常有前途的靶标^[45]。双硫仑(disulfiram, DS)是一种抗酒精中毒药物,因其抑制肿瘤干细胞(tumor-initiating cells, CSCs)抑制 NF- κ B 通路性能的能力被指定为治疗肿瘤疾病的靶点^[46],近期研究发现对 NSCLC 有抗增殖及迁移的作用,可用于肺癌复发及

转移的治疗;双硫仑联合二甲双胍的体内试验发现抑制 ESCC 的生长,为 ESCC 的治疗提供新的治疗方法^[47]。

七、总结

NF- κ B 信号通路研究多年,随着研究的深入我们了解了更多关于其在肿瘤方面的作用,胸外科中 NSCLC 及 ESCC 均为多发的常见肿瘤,深入研究可以根据其在肿瘤中不同的靶点研究出新型靶向药物,结合微创手术、辅助放化疗等将会使肿瘤患者的生存期明显延长。相信随着对肿瘤研究的深入,会再一次发现更多 NF- κ B 信号通路在肿瘤中的作用,为提高肿瘤患者的生存率做出贡献。

参 考 文 献

- Struzik J, Szulc-Dabrowska L. NF- κ B signaling in targeting tumor cells by oncolytic viruses—therapeutic perspectives [J]. *Cancers*, 2018, 10(11): E426.
- Cui Z H, Xuan Y Z. Advances in the relationship between Nuclear factor- κ B signal transduction pathway and tumor [J]. *World Latest Medicine Information*, 2015(21):56-58.
- Shujun Y, Jian L, Yu C, et al. MicroRNA-216a promotes M1 macrophages polarization and atherosclerosis progression by activating telomerase, via, the Smad3/NF- κ B pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, pii: S0925-4439 (18)30220-30225.
- 李国仁,于世忠. 中国继发性食管癌的现状和进展 [J]. *中华胸部外科电子杂志*, 2018, 5(1):53-58.
- Zhang Q, Lenardo M J, Baltimore D. 30 years of NF- κ B: A blossoming of relevance to human pathobiology [J]. *Cell*, 2017, 168(1-2):37-57.
- Lehman H L, Kidacki M, Warrick J I, et al. NF- κ B hyperactivation causes invasion of esophageal squamous cell carcinoma with EGFR overexpression and p120-catenin down-regulation [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(13):11180-11196.
- Chen Z J. Ubiquitin signalling in the NF- κ B pathway [J]. *Nat Cell Biol*, 2005, 7(8): 758-765.
- Taniguchi K, Yamachika S, He F, et al. p62/SQSTM1-Dr. Jekyll and Mr. Hyde that prevents oxidative stress but promotes liver cancer [J]. *Febs Letters*, 2016, 590(15):2375-2397.
- Sun S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9):545-558.
- Slotta C, Schlüter T, Ruizperera L M, et al. CRISPR/Cas9-mediated knockout of c-REL in HeLa cells results in profound defects of the cell cycle [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182373.
- Khan A, Fornes O, Stigliani A, et al. JASPAR 2018: update of the open-access database of transcription factor binding profiles and its web framework [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 46(D1):D260-D266.
- Bradford J W, Baldwin A S. IKK/nuclear factor-kappa B and oncogenesis: Roles in tumor-initiating cells and in the tumor microenvironment [J]. *Adv Cancer Res*, 2014, 121:125-145.
- Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 22(2):1-16.
- Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA-Cancer J Clin*, 2017, 67(1):7-30.
- Blakely C M, Pazarentzos E, Olivias V, et al. NF- κ B-activating complex engaged in response to EGFR oncogene inhibition drives tumor cell survival and residual disease in lung cancer [J]. *Cell rep*, 2015, 11(1): 98-110.
- Yang L, Zhou Y, Li Y, et al. Mutations of p53 and KRAS activate NF- κ B to promote chemo resistance and tumorigenesis via dysregulation of cell cycle and suppression of apoptosis in lung cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(2):520-526.
- 王佳丽,张翔宇,邓佳,等. Bin1 基因通过 NF- κ B 途径抑制非小细胞肺癌 A549 细胞的迁移和侵袭能力 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(4):481-485.
- Yodkeeree S, Pompimon W, Limtrakul P. Crebanine, an aporphine alkaloid, sensitizes TNF- α -induced apoptosis and suppressed invasion of human lung adenocarcinoma cells A549 by blocking NF- κ B regulated gene products [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(9): 8615-8624.
- Gao P, Gao Y J, Liang H L. Effect of NF- κ B inhibitor PDTC on VEGF and endostatin expression of mice with Lewis lung cancer [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(3):220-224.
- Zeng Q, Li S, Zhou Y, et al. Interleukin-32 contributes to invasion and metastasis of primary lung adenocarcinoma via NF- κ B induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression [J]. *Cytokine*, 2014, 65(1):24-32.
- Cheng X, Gu J, Zhang M, et al. Astragaloside IV inhibits migration and invasion in human lung cancer A549 cells via regulating PKC- α -ERK1/2-NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1):304-313.
- Kumar M, Allison D F, Baranova N N, et al. NF- κ B regulates mesenchymal transition for the induction of non-small cell lung cancer initiating cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68597.
- Slotta C, Storm J, Pfisterer N, et al. IKK1/2 protect human cells from TNF-mediated RIPK1-dependent apoptosis in an NF- κ B-independent manner [J]. *Biochim Biophys*, 2018, 1865(8): 1025-1033.
- Xia Y, Shen S, Verma I M. NF- κ B, an active player in human cancers [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(9): 823-830.
- Xiao Z, Jiang Q, Willette-Brown J, et al. The pivotal role of

- IKK α in the development of spontaneous lung squamous cell carcinomas[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(4): 527-540.
- 26 Li N, Wu X, Holzer R G, et al. Loss of acinar cell IKK α triggers spontaneous pancreatitis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5): 2231-2243.
- 27 Martin B N, Wang C, Willette-Brown J, et al. IKK α negatively regulates ASC-dependent inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(5): 4977.
- 28 Xiao D, Jia J, Shi Y, et al. Opposed expression of IKK α : Loss in keratinizing carcinomas and gain in non-keratinizing carcinomas[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25499-25505.
- 29 Song N Y, Zhu F, Wang Z, et al. IKK α inactivation promotes Kras-initiated lung adenocarcinoma development through disrupting major redox regulatory pathways [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2018, 115(4): E812-E821.
- 30 Grinberg-Bleyer Y, Oh H, Desrichard A, et al. NF- κ B c-Rel is crucial for the regulatory T cell immune checkpoint in cancer [J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1096-1108.
- 31 Lin C, Song L, Gong H, et al. Nkx2-8 down regulation promotes angiogenesis and activates NF-kappaB in esophageal cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(12):3638-3648.
- 32 刘亮, 贺红梅, 左静, 等. 食管上皮癌变过程中 NF- κ B 与 hTERT 的表达及其意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(12): 1304-1306.
- 33 Cai Q Y, Liang G Y, Zheng Y F, et al. CCR7 enhances the angiogenic capacity of esophageal squamous carcinoma cells in vitro via activation of the NF- κ B/VEGF signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(7):3282-3292.
- 34 Huang C Y, Lee C H, Tu C C, et al. Glucose-regulated protein 94 mediates progression and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via mitochondrial function and the NF-kB/COX-2/VEGF axis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10):9425-9441.
- 35 Ming X Y, Zhang X, Cao T T, et al. RHCG Suppresses Tumorigenicity and Metastasis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma via Inhibiting NF- κ B Signaling and MMP1 Expression[J]. *Theranostics*, 2018, 8(1):185-198.
- 36 Mohammed S, Harikumar K B. Role of Nutraceuticals in Cancer Chemosensitization [M]//Bharti A C, Bhushan B. Cancer sensitizing agents for chemotherapy, 2018, 61-76.
- 37 Dimitrakopoulos F D, Antonacopoulou A G, Kottorou A E, et al. NF- κ B2 genetic variations are significantly associated with non-small cell lung cancer risk and overall survival[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5259-5270.
- 38 Zhao Y, Foster N R, Meyers J P, et al. A phase I/II study of bortezomib in combination with paclitaxel, carboplatin, and concurrent thoracic radiation therapy for non - small-cell Lung cancer: North central cancer treatment group (NCCTG)-N0321[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(1): 172-180.
- 39 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[J]. *Cancer chemother pharm*, 2016, 77(5): 940-956.
- 40 Qu Y Q, Gordillo-Martinez F, Law B Y K, et al. 2-aminoethoxydiphenylborane sensitizes anti-tumor effect of bortezomib via suppression of calcium-mediated autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 361-380.
- 41 Lu G, Middleton R E, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins[J]. *Science*, 2014, 343(6168): 305-309.
- 42 Würth R, Thellung S, Bajetto A, et al. Drug-repositioning opportunities for cancer therapy: novel molecular targets for known compounds[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(1): 190-199.
- 43 König H G, Watters O, Kinsella S, et al. A constitutively-active IKK-complex at the axon initial segment[J]. *Brain res*, 2018, 1678: 356-366.
- 44 Lee K E, Hahm E, Bae S, et al. The enhanced tumor inhibitory effects of gefitinib and Lascorbic acid combination therapy in nonsmall cell lung cancer cells[J]. *Oncol lett*, 2017, 14(1): 276-282.
- 45 Tang H, Shrager J B. CRISPR/Cas - mediated genome editing to treat EGFR - mutant lung cancer: a personalized molecular surgical therapy[J]. *EMBO mol med*, 2016, 8(2):83-85.
- 46 Liu P, Wang Z, Brown S, et al. Liposome encapsulated Disulfiram inhibits NF κ B pathway and targets breast cancer stem cells in vitro and *in vivo* [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(17): 7471-7485.
- 47 Jivan R, Peres J, Damelin L H, et al. Disulfiram with or without metformin inhibits oesophageal squamous cell carcinoma *in vivo* [J]. *Cancer lett*, 2018, 417: 1-10.

(收稿日期:2019-05-10)

(本文编辑:周珠凤)

梁宝磊,魏豪,石珂,等. NF- κ B 信号通路在胸外科常见恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中华胸部外科电子杂志*, 2019, 6(4):253-257.