

NF- κ B 在 UVB 诱导的皮肤癌中的作用

吕超综述,丁振华审校

关键词:紫外线 B;核因子- κ B;皮肤癌;化学预防

中图分类号:R739.5 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2010)10-1197-04

0 引言

近年来,世界范围内皮肤癌发生率不断增高,伴随全球人口老龄化,这一趋势还会继续增强,这主要是由臭氧层遭到破坏,导致到达地表的紫外线增多而引起的^[1]。日光下的慢性照射是基底细胞癌(BCC)和鳞状细胞癌(SCC)发生的主要原因^[2]。日光的紫外光谱可以分为 3 个波段,UVA(320~400nm),UVB(280~320nm)和 UVC(200~280nm),能够到达地表的紫外线主要是 UVA 和少量的 UVB,而 UVC 全部被臭氧层滤除。UVA 占到达地表紫外线的 90%~99%,而 UVB 只占 1%~10%。但是 UVB 的致癌能力却是 UVA 的 1 000 到 10 000 倍,光诱导的皮肤癌主要是由日光中的 UVB 引起的^[3]。核因子- κ B(NF- κ B)是 1986 年由 Sen 等首次在成熟 B 淋巴细胞中发现的一种重要转录因子,NF- κ B 能与免疫球蛋白 κ 轻链基因增强子的 κ B 序列“GGGACTTTC”特异结合,因此而得名^[4]。而后人们逐步的认识到 NF- κ B 是一种普遍存在的转录因子,参与多种基因表达的调控,如炎症反应、免疫反应、细胞周期与细胞凋亡的调节以及肿瘤的发生等。大量研究表明:UVB 诱导皮肤癌的发生机制与 NF- κ B 有着密切的关系。本文就 NF- κ B 在 UVB 诱导皮肤癌中的作用进行综述。

1 NF- κ B 家族及其作用机制

哺乳动物 Rel/NF- κ B 转录因子家族由 5 个家族成员构成,它们是同源或异源的转录因子。这一家族成员分为两类:一类是 Rel 蛋白,包括 RelA(p65),RelB 和 c-Rel。另一类是 NF- κ B 家族,包括 NF- κ B1(p105/p50)和 NF- κ B2(p100/p52)。Rel

家族在 N-末端包含一个 Rel 同源结构域,可形成二聚体结合 DNA,其 C-末端含一个转录修饰结构域。NF- κ B 家族成员也含有 Rel 同源结构域,但是其 C-末端有一连串的锚蛋白重复序列^[5]。NF- κ B 的 Rel 同源结构域除了负责结合 DNA,形成二聚体外,它还含有一个核定位序列(NLS)。在细胞质中,这些家族成员的组合可以有多种形式,包括 p50 的同源二聚体,p65 的同源二聚体,异源二聚体 p65/p50 等。其中,p65/p50 是其发挥生物功能的主要形式。这些二聚体在胞质中与抑制蛋白家族(如 I κ Bs)结合而失活。Rel/NF- κ B 家族成员已被证明具有调节免疫、炎症反应、细胞周期、凋亡和肿瘤形成等作用^[6]。抑制蛋白 I κ B α 的表达也是在 NF- κ B 的控制下而形成一个负反馈的环路。大量的研究显示,NF- κ B 在皮肤癌的发生、发展和恶化中起着重要作用^[7]。已被证实可以激活 NF- κ B 的刺激因子有细胞活素、氧自由基、吸入性颗粒、促有丝分裂剂、有毒金属、紫外线照射和一些细菌或病毒产物等。NF- κ B 的激活可以通过 3 条通路。在经典的 NF- κ B 激活通路中,致炎(炎症反应前)细胞因子激活 I κ B α 激酶(IKK)复合体,使抑制蛋白 I κ B α 的 32 位和 36 位的丝氨酸磷酸化。磷酸化 I κ B α 随后即可被泛素化(21 位和 2R 位的赖氨酸)的 26S 蛋白酶小体降解。由于 I κ B α 降解,NF- κ B 蛋白的 NLS 允许蛋白二聚体向核内转移,并与特定的 DNA 序列结合而调节基因表达^[8]。活化的 NF- κ B 在细胞核中与多种基因启动子或增强子上特异性的 κ B 序列“GGGRNYYYCC”(R 为任一嘌呤,Y 为任一嘧啶,N 为任一核苷酸)结合,同时与其他的 DNA 结合蛋白共同调节这些基因的表达。现已知 NF- κ B 调控的靶基因有 150 多种,包括细胞因子、生长因子、凋亡因子和原癌基因等,NF- κ B 通过调控这些基因的表达而参与炎症反应、免疫反应、细胞周期与细胞凋亡的调节以及肿瘤的形成等^[9]。

2 UVB 诱导的 NF- κ B 激活通路

紫外线中主要是 UVB 可以引起急性皮肤晒

收稿日期:2009-06-02;修回日期:2009-12-01

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30570436,30970673);广东省自然科学基金资助项目(9151022501000013)

作者单位:510515 广州,南方医科大学公共卫生与热带医学学院放射医学系

通信作者:丁振华,E-mail:dingzh@fimmu.com

作者简介:吕超(1985-),男,硕士在读,主要从事细胞放射生物学研究

伤,加速皮肤老化,引起皮肤肿瘤的形成以及免疫抑制反应^[10]。UVB 能在细胞水平引起细胞因子的产生,增强黏附分子的表达,诱导凋亡,并且能够抑制细胞的有丝分裂。分子水平的研究表明:暴露于紫外线中可以导致 DNA 的损伤,诱导几种信号转导途径,最终激活一些核转录因子如 NF- κ B、激活蛋白 21 等。

Cooper 等^[11]对鼠角质细胞系(308 cells)的研究证明,250J/m² UVB 可导致一个双向的 NF- κ B 与 DNA 结合反应。Bowden 实验室继续研究发现,急性 UVB 照射小鼠皮肤激活磷脂酰肌醇-3(PI-3)激酶和有丝分裂原激活蛋白激酶途径,导致一系列蛋白磷酸化和下游基因转录改变,NF- κ B 和激活蛋白 AP-1 得以激活^[12]。Peyron 研究小组证实了一条导致 NF- κ B 激活的通路,与 I κ B α 的降解无关,而是通过 I κ B α 上的酪氨酸组的磷酸化实现的。瞬时转染 I κ B α 在 Tyr42 和 Tyr305 的突变体可以抑制 UVB 诱导的 50% 的 NF- κ B 转活,在 I κ B α M (Ser32 and Ser36) 突变体的瞬时表达中也得到了同样的结果^[13-14]。关于这方面的研究还在继续进行中,但是这些结果足以说明,UVB 诱导的 NF- κ B 激活可能通过两条直接的通路来实现的,即 I κ B α 的酪氨酸磷酸化和随后的丝氨酸磷酸化。

3 NF- κ B 在 UVB 诱导的皮肤癌中的作用

大量最近的研究已经提出,NF- κ B 在皮肤癌中发挥重要作用,NF- κ B 参与皮肤癌的发生、发展及恶化。在鼠皮肤乳头状瘤和鳞状细胞癌中期和进展期皮损内 I κ B α 的表达水平低于正常表皮,I κ B 蛋白 Bcl-3 的过度表达是 p50 相关的 NF- κ B 结合持续选择性增高的原因,提示 p50 在皮肤致癌中有重要作用^[15]。Hodgson 等^[16]证实黑素瘤迁移与 NF- κ B 有关。这些均表明转录因子 NF- κ B 参与了肿瘤的发生、发展和(或)迁移。

3.1 体外研究

Djavaheri-Mergny 等^[17]发现,UVA 照射后,在人类角质形成细胞中 NF- κ B 的激活明显减少;而且用 UVA 预处理后的角质形成细胞对 NF- κ B 的诱导剂无反应。应用 SENCAR 模型已经证明,在正常细胞中的 NF- κ B 位于表皮基底细胞的细胞质,但是,经过两阶段的癌症发展后,在鳞状细胞癌和乳头状瘤中 p50 和 p52 的表达水平提高,I κ B α 的表达水平降低^[15]。NF- κ B 最具有特征的亚单位,p65 已被证明对于鼠表皮肿瘤阻抗的细胞系是必须的:对肿瘤启动剂诱导的瘤性转化敏感的细胞系(P+)及阻抗的(P-)JB6 细胞系之间的区别不是因为改变的

NF- κ B 的蛋白水平或者 I κ B α 的降解,而是因为(P-)细胞 p65 的激活^[18]。最近的研究发现, α -catenin 和 NF- κ B 之间存在着联系,如降低的 α -catenin、激活的 NF- κ B 和炎症反应是人类鳞状细胞癌的共同特征。有证据表明,炎症反应可能是肿瘤发生的必要条件,而 NF- κ B 可能是炎症反应诱导的肿瘤生长和进展的一个关键调节因子^[19-20]。

NF- κ B 诱导剂寡核苷酸的使用进一步证明,紫外线激活 NF- κ B 和它的下游靶基因而导致炎症反应的发生,这一过程对于皮肤晒伤的发展至关重要。Abeyama 等^[21]将小鼠暴露于 UVB 中,然后通过系统和局部应用寡脱氧核苷酸后发现,可以抑制紫外线引起的皮肤水肿、淋巴细胞的浸润、表皮增生、前炎因子的聚集等炎症反应,同时抑制一些细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 等的分泌。进一步的验证表明,NF- κ B 诱导剂在裸鼠的局部使用可以抑制紫外线诱导的晒伤细胞形成,而不是红斑。在小鼠的角质细胞系中作平行实验发现,下调 NF- κ B 导致紫外线诱导的细胞凋亡增加^[22]。

3.2 体内研究

已有大量的体内模型应用于观测 UVB 照射皮肤后的分子事件。其中,SKH-1 裸鼠是最常用且对光致癌最敏感的模型。单剂量照射 SKH-1 裸鼠模型可以洞察 UVB 照射后的早期损害和信号通路事件^[3]。转基因的小鼠模型可以进一步观察 NF- κ B 通路在皮肤的发育及其在生理学中的作用。这种模型大部分已被用来抑制 NF- κ B 在皮肤中的表达和激活。主要是通过抑制蛋白 I κ B α 与特定的角蛋白启动子结合的形式来实现的。转基因小鼠由 Seitz 等创建。在人类角蛋白-14(K14)启动子的控制下表达一个 I κ B α 突变型,表现为 NF- κ B 亚单位的缺失。这些小鼠表现为生长迟缓,正常毛发形成的抑制,在出生后 5~7 天死亡^[23]。

在 K14 控制下 p50 的表达导致表皮发育不全。表现为表皮是由很少的两层活细胞组成。小鼠出生后 5 天死亡。此研究的作者认为,有活性的 NF- κ B 在复层上皮中对于生长抑制是必需的。进一步的实验表明,NF- κ B 具有对抗正常细胞中 TNF 和 Fas 诱导的凋亡作用。说明 NF- κ B 调节复层上皮内环境的稳定^[24]。

另一个研究小组发现,在 K5 启动子的控制下,在小鼠的表皮中表达突变的 I κ B α 得到了与 Seitz 相似的实验结果,但是出现了显著增加的凋亡细胞数目,更令人吃惊的是 SCCs 的自发性发生。把这些小鼠暴露于 UVB 中,导致了细胞凋亡的增加,说明了 NF- κ B 在皮肤的程序化死亡中起保护作用^[25]。

该研究小组接下来证明,在这些 NF- κ B 缺陷的转基因小鼠中,自发性皮肤癌的出现是独立于 Ha-ras 和 p53 基因突变之外的,NF- κ B 是新加入的上皮细胞标志^[26]。基于这些转基因小鼠的研究,提出了一些关于使用化学预防剂在上皮中对 NF- κ B 进行下调的治疗方法。Dajee 等^[27]进一步观察发现,在表达原癌基因 Ras 的人类上皮细胞中阻滞 NF- κ B 的活性,可导致人上皮组织发生癌变,这些发生癌变的组织聚集了 SCCs。但是对于这些发现,也提出了一些相应问题:在转基因小鼠模型和先天性 NF- κ B 阻断的人类上皮模型中(NF- κ B 完全被阻断),用化学预防剂在其上皮中进行治疗的重现性很差。在 SKH-1 小鼠的皮肤中,药理抑制剂的局部应用不能够完全阻滞特异的 UVB 诱导的通路^[28]。已被证明,敲除 NF- κ B 家族的表达导致胚胎期或新生期死亡。这可能是由于 NF- κ B 对新生期发育是必需的。NF- κ B 在成鼠皮肤中的功能研究表明,缺失 RelA (p65)导致上皮细胞增生,但是没有伴随异常的分化、炎症反应和凋亡^[29]。表明 NF- κ B 在成熟皮肤中的作用与新生期和胚胎发育期的作用不同。

最近的研究还发现,在胚胎发育期 RelA 和 c-rel 控制上皮的形成,而不调节成鼠上皮的内环境稳定^[30]。关于 NF- κ B 在上皮中作用的这些相互矛盾的数据,需要在正常细胞和开始病变的皮肤细胞中做进一步的研究。

4 NF- κ B 与 UVB 诱导的皮肤癌的化学预防

已经发现在重复 UVB 照射的 SKH-1 小鼠的皮肤中,局部应用绿茶多酚(green tea polyphenol, GTP)能够抑制 NF- κ B、IKK α 的激活,抑制 I κ B α 的磷酸化及其随后的降解。经 GTP 治疗后,还可观察到 MAPKs 的调整。这些通路中的抑制效应可以引起 UVB 诱导的皮肤变厚、皮肤水肿和粒细胞的浸入^[31]。另有报道指出,GTP 在 UVB 诱导的肿瘤中能够激活细胞毒性 T 细胞和抑制血管发生^[32]。而也有报道指出,GTP 能够抑制 UVB 诱导的 STAT1 (ser727), ERKs, JNKs, PDK1 和 p90RSK2 的磷酸化^[33]。表没食子儿茶精-3-没食子酸酯(EGCG),绿茶中的主要成分之一,能够抑制 UVB 诱导的氧化亚氮、NF- κ B 的活化和 IL-6 的表达^[34]。在照射前用 EGCG 处理人类角质形成细胞(cultured human keratinocytes, HaCaT)可以减少 NF- κ B 向核内的移位和降低 UVB 诱导的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)mRNA 表达和 NO 的产生。大量研究已证明 iNOS 的表达与 NF- κ B 的活化有关,因为 iNOS 在它的启动子中包含一个 NF- κ B 的结

合位点^[35]。

另外,各种各样的草莓及其提取物也已被证实有化学预防 UVB 引起的皮肤癌的作用。Cyanidin-3-glucoside,黑莓中的一个化合物,在预先处理的 JB6 中能够抑制 UVB 诱导的 NF- κ B 向核内移位以及 COX-2 和 TNF 的表达。而且这些提取物能够抑制 UVB 诱导的 ERK1/2、p38 和 MEK 1/2 的磷酸化,而对 JNK 不起作用^[36]。另有研究指出,芦荟甙通过抑制 UVB 辐射诱导的 NF- κ B P65 激活,下调 iNOS mRNA 表达,减少 NO 合成分泌,发挥防护紫外线辐射损伤的作用,在炎症性皮肤病防治中可能发挥重要作用^[37]。

5 小结与展望

NF- κ B 系统的失调会导致与肿瘤生长、侵袭和转移相关的基因表达。此外, NF- κ B 直接作用于细胞周期或 DNA 复制也可能导致肿瘤的发生。也有可能抑制 NF- κ B 通路后,其他通路在表皮中上调或者下调。很多 NF- κ B 的抑制因子也被发现能抑制 AP-1,说明转录因子家族之间的交叉作用。这些作用可能是通过蛋白-蛋白的相互作用或者是通过激活的信号转导通路之间的相互作用而实现的。如何有效抑制过表达的 NF- κ B 的活性,是化学预防皮肤癌发生及发展的关键,目前一些 NF- κ B 抑制剂已应用于肿瘤临床治疗中,并取得了一定的效果,但是同一种 NF- κ B 抑制剂对于不同肿瘤细胞的抑制作用效果存在差异,对于皮肤癌,如何筛选特异性强、不良反应小的 NF- κ B 抑制剂也是亟待解决的问题^[38]。NF- κ B 在皮肤癌中的作用尚无系统的定论,其机制有待进一步阐明,相信随着研究的不断深入,有望发展以 NF- κ B 为靶点的新化学预防策略,研制有效的化学预防药物,从而降低皮肤癌对人类的危害。

参考文献:

- [1] Swetter SM, Johnson TM, Miller DR, et al. Melanoma in middle-aged and older men: a multi-institutional survey study of factors related to tumor thickness [J]. Arch Dermatol, 2009, 145(4): 397-404.
- [2] Kwa RE, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma [J]. J Am Acad Dermatol, 1992, 26(1): 1-26.
- [3] Cooper SJ, Bowden GT. Ultraviolet B regulation of transcription factor families: roles of nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) and activator protein-1 (AP-1) in UVB-induced skin carcinogenesis [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2007, 7(4): 325-334.
- [4] Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by a posttranslational

- mechanism[J]. *Cell*, 1986, 47(6): 921-928.
- [5] Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses[J]. *Annu Rev Immunol*, 1998, 16(1): 225-260.
- [6] Baeuerle PA, Baltimore D. NF-kappa B: ten years after[J]. *Cell*, 1996, 87(1): 13-20.
- [7] Bell S, Deqitz K, Quirling M, et al. Involvement of NF-kappaB signalling in skin physiology and disease[J]. *Cell Signal*, 2003, 15(1): 1-7.
- [8] Bavd V, Karin M. Is NF-kappaB a good target for cancer therapy Hopes and pitfalls[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(1): 33-40.
- [9] Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors[J]. *Oncogene*, 1999, 18(49): 6853-6866.
- [10] Ting WW, Vest CD, Sontheimer R. Practical and experimental consideration of sun protection in dermatology[J]. *Int J Dermatol*, 2003, 42(7): 505-513.
- [11] Cooper S, Ranger-Moore J, Bowden TG. Differential inhibition of UVB-induced AP-1 and NF-kappaB transactivation by components of the jun bZIP domain[J]. *Mol Carcinog*, 2005, 43(2): 108-116.
- [12] Einspahr JG, Bowen GT, Albets DS, et al. Cross-validation of murine UV signal transduction pathways in human skin[J]. *Photochem Photobiol*, 2008, 84(2): 463-476.
- [13] Imbert V, Rupec RA, Livolsi A, et al. Tyrosine phosphorylation of I kappa B-alpha activates NF-kappa B without proteolytic degradation of I kappa B-alpha[J]. *Cell*, 1996, 86(5): 787-798.
- [14] Livolsi A, Busuttill V, Imbert V, et al. Tyrosine phosphorylation-dependent activation of NF-kappa B Requirement for p56 LCK and ZAP-70 protein tyrosine kinases[J]. *Eur J Biochem*, 2001, 268(5): 1508-1515.
- [15] Budunova IV, Perez P, Vaden VR, et al. Increased expression of p50-NF-kappaB and constitutive activation of NF-kappa B transcription factors during mouse skin carcinogenesis[J]. *Oncogene*, 1999, 18(52): 7423-7431.
- [16] Hodgson L, Henderson AJ, Dong C. Melanoma cell migration to type IV collagen requires activation of NF-kappaB[J]. *Oncogene*, 2003, 22(1): 98-108.
- [17] Djavaheri-Mergny M, Gras MP, Merqny JL, et al. UV-A-induced decrease in nuclear factor-kappaB activity in human keratinocytes[J]. *Biochem J*, 1999, 338 (Pt 3): 607-613.
- [18] Hsu TC, Nair R, Tulsian P, et al. Transformation nonresponsive cells owe their resistance to lack of p65/nuclear factor-kappaB activation[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(10): 4160-4168.
- [19] Kobiela A, Fuchs E. Links between alpha-catenin, NF-kappaB, and squamous cell carcinoma in skin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(7): 2322-2327.
- [20] Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(10): 749-759.
- [21] Abeyama K, Enq W, Jester JV, et al. A role for NF-kappaB-dependent gene transactivation in sunburn[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(12): 1751-1759.
- [22] Yokoyama S, Nakano H, Yamazaki T, et al. Enhancement of ultraviolet-induced apoptosis by NF-kappaB decoy oligonucleotides[J]. *Br J Dermatol*, 2005, 153(Suppl 2): 47-51.
- [23] Seitz CS, Lin Q, Deng H, et al. Alterations in NF-kappaB function in transgenic epithelial tissue demonstrate a growth inhibitory role for NF-kappaB[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(5): 2307-2312.
- [24] Seitz CS, Freiberg RA, Hinata K, et al. NF-kappaB determines localization and features of cell death in epidermis[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(3): 253-260.
- [25] van Hogerlinden M, Rozell BL, Ahrlund-Richter L, et al. Squamous cell carcinomas and increased apoptosis in skin with inhibited Rel/nuclear factor-kappaB signaling[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(14): 3299-3303.
- [26] van Hogerlinden M, Auer G, Toftgard R. Inhibition of Rel/Nuclear Factor-kappaB signaling in skin results in defective DNA damage-induced cell cycle arrest and Ha-ras- and p53-independent tumor development[J]. *Oncogene*, 2002, 21(32): 4969-4977.
- [27] Dajee M, Lazarov M, Zhang JY, et al. NF-kappaB blockade and oncogenic Ras trigger invasive human epidermal neoplasia [J]. *Nature*, 2003, 421(6923): 639-643.
- [28] Bachelor MA, Cooper SJ, Sikorski ET, et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase decreases UVB-induced activator protein-1 and cyclooxygenase-2 in a SKH-1 hairless mouse model [J]. *Mol Cancer Res*, 2005, 3(2): 90-99.
- [29] Zhang JY, Green CL, Tao S, et al. NF-kappaB RelA opposes epidermal proliferation driven by TNFR1 and JNK[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(1): 17-22.
- [30] Gugasyan R, Voss A, Varigos G, et al. The transcription factors c-rel and RelA control epidermal development and homeostasis in embryonic and adult skin via distinct mechanisms[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(13): 5733-5745.
- [31] Afaq F, Ahmad N, Mukhtar H. Suppression of UVB-induced phosphorylation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor kappa B by green tea polyphenol in SKH-1 hairless mice[J]. *Oncogene*, 2003, 22(58): 9254-9264.
- [32] Mantena SK, Meeran SM, Elmets CA, et al. Orally administered green tea polyphenols prevent ultraviolet radiation-induced skin cancer in mice through activation of cytotoxic T cells and inhibition of angiogenesis in tumors [J]. *J Nutr*, 2005, 135(12): 2871-2877.
- [33] Zykova TA, Zhang Y, Zhu F, et al. The signal transduction networks required for phosphorylation of STAT1 at Ser727 in mouse epidermal JB6 cells in the UVB response and inhibitory mechanisms of tea polyphenols[J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(2): 331-342.
- [34] Xia J, Song X, Bi Z, et al. UV-induced NF-kappaB activation and expression of IL-6 is attenuated by (-)-epigallocatechin-3-gallate in cultured human keratinocytes in vitro[J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(5): 943-950.
- [35] Song XZ, Bi ZG, Xu AE. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits the expression of nitric oxide synthase and generation of nitric oxide induced by ultraviolet B in HaCaT cells[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2006, 119(4): 282-287.
- [36] Feng R, Bowman LL, Lu Y, et al. Blackberry extracts inhibit activating protein 1 activation and cell transformation by perturbing the mitogenic signaling pathway [J]. *Nutr Cancer*, 2004, 50(1): 80-89.
- [37] 宋秀祖, 许爱娥, 毕志刚. 芦荟甙对 中波紫外线辐射 HaCaT 细胞表达诱导型一氧化氮合酶及核因子 κ B 的影响[J]. *中华皮肤科杂志*, 2005, 38(9): 565-568.
- [38] 马艳霞, 李敏. NF- κ B 与肿瘤防治药物研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2006, 33(6): 564-566.