

核转录因子NF- κ B在疾病中的作用机制及治疗前景综述

李慧真, 马 征*

承德医学院附属医院神经内科, 河北 承德

收稿日期: 2026年5月16日; 录用日期: 2026年6月9日; 发布日期: 2026年6月23日

摘 要

核转录因子NF- κ B是一种广泛存在于真核生物中的关键转录因子, 参与调控免疫应答、炎症反应、细胞凋亡、肿瘤发生与发展等多种生理病理过程。本文系统综述了NF- κ B的结构特征、信号通路、在肿瘤及神经系统疾病(尤其是脑缺血)中的作用机制, 并探讨了以NF- κ B为靶点的治疗策略及其临床应用前景。

关键词

NF- κ B, 信号通路, 肿瘤, 脑缺血, 神经炎症, 治疗靶点

Review of the Mechanistic Role and Therapeutic Prospects of Nuclear Transcription Factor NF- κ B in Diseases

Huizhen Li, Zheng Ma*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde Hebei

Received: May 16, 2026; accepted: June 9, 2026; published: June 23, 2026

Abstract

The nuclear factor transcription factor NF- κ B is a key transcription factor widely present in eukaryotes, participating in the regulation of various physiological and pathological processes such as immune responses, inflammatory reactions, cell apoptosis, and tumorigenesis and development. This article provides a systematic review of the structural characteristics, signaling pathways, and

*通讯作者。

文章引用: 李慧真, 马征. 核转录因子 NF- κ B 在疾病中的作用机制及治疗前景综述[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(3): 263-271. DOI: 10.12677/jcpm.2026.53206

mechanistic roles of NF- κ B in tumors and neurological disorders (particularly cerebral ischemia), while also exploring therapeutic strategies targeting NF- κ B and their clinical application prospects.

Keywords

NF- κ B, Signaling Pathway, Tumor, Cerebral Ischemia, Neuroinflammation, Therapeutic Target

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

NF- κ B 于 1986 年由 Baltimore 和 Rwnanse 在 B 细胞中发现, 因其能与免疫球蛋白 κ 轻链增强子结合而得名, 其中免疫球蛋白 κ 轻链内含增强子由 10 个核苷酸组成(5-GGGACTTCC-3)。它是由多种亚基(如 p50、p65、c-Rel、RelB、p52)组成的二聚体转录因子, 也是复杂的多肽亚单位组成的蛋白家族, 广泛存在于真核生物中。在静息状态下与抑制蛋白 I κ B 结合存在于细胞质中, 在外部刺激(如炎症因子、氧化应激、病原体等)作用下, I κ B 被磷酸化降解, NF- κ B 进入细胞核, 调控下游基因表达。它作为信号传导途径中的枢纽与免疫应答、炎症反应、肿瘤的发生发展、细胞凋亡的调节以及胚胎发育等有着密切联系, 是一种目前发现的重要的核转录因子。

2. NF- κ B 的结构与激活机制

2.1. 结构特征

NF- κ B/Rel 家族的成员都有一个被命名为 Relhomologydomain (RHD)结构区域, 是一个由 300 个氨基酸序列长度形成的保守区, 位于氨基末端, 包含三个功能区域: DNA 结合部位、二聚体化部位及核定位信号, 他们分别负责 DNA 结合、二聚化形成和核定位。NF- κ B/Rel 家族中有 5 位家族成员-5 种单肽蛋白, 依次为 NF- κ B1 (p50 及其前体 p105)、NF- κ B2 (p52 及其前体 p100)、RELA (p65)、RELB 和 REL (c-Rel), 这些家族成员通过疏水性彼此作用排列组合形成二聚体结构(但目前尚未检测到 RelB/RelB、RelB/RELA 和 RelB/Rel 二聚体), 二聚体为 NF- κ B 的活性形式, 通常分为同源二聚体和异源二聚体, 同源二聚体通常起到抑制转录作用, 异源二聚体通常具有强转录激活能力。NF- κ B 家族正常在细胞浆中生存, p65 隶属于(由 NFKB1 基因编码)核心成员之一, 存在于所有哺乳细胞中, 属于 NF- κ B 家族核心代表因子, 它常与其他因子如 p50 (RelA)、RelB、c-Rel 和 p52 不同排列组合形成不同的二聚体, 如 P65/P59、p65/RelB、p50/p65、p65/p52、p52/RelB 等二聚体, p50/p65 异源二聚体组合是最常见的活性形式, 可识别 DNA 上的 κ B 位点, 不同的二聚体具有独自的特性和并不完全相同的 DNA 结合序列, 启动不同的靶基因的表达, 近来 RelB 二聚结构域(DD)的 X 射线结构显示, RelBDD 采用了一种与其他 NF- κ B 二聚体不同于预期的交织折叠拓扑结构。所有典型的 NF- κ B 二聚体均由两个独立折叠的免疫球蛋白(Ig)结构域结合形成。在 RelBDD 中, 两个多肽通过额外的 β 片重构了二聚体中的两个 Ig 结构域。对 NF- κ B 二聚体形成最关键的残基在 RelB 中保持不变, 而 Y300 在 RelBDD 二聚体形成中发挥积极作用, 其表面存在 RelB 特异性非极性残基, 会去除若干域内表面氢键, 可能导致结构域褶皱不稳定, 交织可能通过形成额外的 β 折叠来稳定 RelBDD 同调体, 与晶体中一样, RelB 在溶液中形成交织的同源二聚体, 瞬态稳定的 RelB 同源二聚体可以阻止其快速降解, 从而与 p50 和 p52 形成异源二聚体[1]。通常我们所讲的 NF- κ B 即指

p50/RELA (p50/p65), 它是最先被确认的二聚体序列, 且是人类生存所必需唯一的 NF- κ B, 其标准结合 DNA 序列为 GGGRNNYYCC (其中 N 代表任意碱基, Y 为嘧啶, R 为嘌呤), 即 κ B 位点。RHD 的 DNA 结合区域, 为家族成员间形成二聚体所必需区域, 除 RHD 三个功能区以外, C-Rel、RelA、RelB 的氨酸序列中在 RHD 以外还包含有反式作用区域; P50、P52 的 RHD 以外序列中有甘氨酸富集区(GRR)、内切蛋白酶裂解点、锚蛋白重复序列; RelB 的 RHD 的氨基端还有亮氨酸拉链区。存在于真核生物的细胞浆中还存在另一蛋白质家族-I κ B (NF-KB)的抑制蛋白(inhibitors of κ B, I κ B), 既往在成熟 B 细胞和浆细胞中发现这种蛋白能与免疫球蛋白 κ 轻链内含增强子的特异性序列结合, 该序列由 10 个核苷酸组成(5-GGGACTTCC-3), 因而命名为 κ B, 存在八种 I κ B 蛋白, 如 p100、p105、I κ B α 、I κ B β 、I κ B γ 、I κ B ϵ 、Bcl-3 和 I κ B-R 等都是家族中的主要成员, 它的主要作用是在胞浆中与 NF- κ B/Rel 蛋白结合并使 RELA 蛋白保持静息状态, 保持静息状态的 REL 蛋白将无法进行下一步基因的激活及转录, 大部分 I κ B 蛋白家族中的成员的 C 端都含有一个部分保守的区域, 内含 6~8 个不等的锚蛋白重复基因序列区, 每个锚蛋白有 33 个氨基酸的长度, 并通过该基序与 NF-KB 结合, RHD 区域末端的核定位信号(NLS)与 I κ B α 的锚蛋白区结合形成覆盖物, 复合物覆盖遮蔽了 P65 的 NLS 区域进而阻止了 NF- κ B 核易位, 并与其调控基因启动子上 κ B 保守序列结合阻止转录的进行, 此时 NF- κ B 滞留在胞浆中呈非活性状态, I κ B 的 N 端是信号反应区, 包括丝氨酸磷酸化和泛素化位点, NF- κ B 在外来信号(如炎症因子、化学因子、免疫应激、细菌感染、化学药物、凋亡介质及自由基等)的刺激下通过特异的激酶使 I κ B α 磷酸化从而引起 I κ B α 降解, 游离的 P50/P65 二聚体移位到细胞核, 结合到靶基因启动子区域的 κ B 位点调节靶基因的表达, I κ B α 、I κ B β 主要靶向 p50/RelA 和 p50/c-Rel 异二聚体, I κ B ϵ 仅与 RelA 和 c-Rel 的异二聚体和同二聚体相互作用; Bcl-3 专门与 p50 或 p52 同二聚体结合[2], I κ B α 能够与任何包含反式作用亚单位的二聚复合体特别是那些包含 RelA 的紧密结合并且发挥抑制功能; 但 I κ B α 与 P50 或 P52 的同源二聚体的结合却并不能将后者有效地滞止停留在胞浆中。而对于 RelA、C-Rel、RelB 而言, κ B 结合靶位点能将 I κ B- α 从 P50、P52 同源二聚体结合部位取代下来。Bc-13 与 P50 和 P52 的同源二聚体相互作用不干扰这些复合体的核转位, P50 和 P52 的同源二聚体不仅不对 NF- κ B 的反式作用产生抑制作用还能促进依赖 κ B 的转录, 调控多种炎症、免疫和细胞存活等过程[3]。I κ B α 、I κ B γ 和 I κ B ϵ 是 NF- κ B 的靶基因, 通过这种负反馈机制, NF- κ B 的活性最终被关闭[4]。通常在诱导剂的刺激后, 形成的 NF-KB 信号传导通路汇集于 I κ K 复合物(IKK1/IKK α 、IKK2/IKK β)以及非催化辅助蛋白 IKK γ , I κ K 复合物即 I κ B 激酶复合物, 属于 NF- κ B 信号通路中的特异的激酶, 一个关键多亚基蛋白复合物, 起到磷酸化 I κ B 的作用, 使其被泛素化和蛋白酶体降解, 其基本结构由三个核心亚基组成: 分别为两个催化亚基 IKK α (CHUK)和 IKK β (IKKB), 以及一个调节亚基 IKK γ (也称为 NEMO), 其中, IKK α 和 IKK β 具有激酶结构域, 能够催化底物磷酸化, 而 IKK γ (NEMO)则主要起支架和调节作用, 对复合物的组装和激活至关重要, 活化机制分为磷酸化 IKK 的活化环以及邻近 IKK 的二聚体的互相转磷酸化而自活化两种方式, 通过磷酸化而活化 iKK 的激酶包括: NIK (NF-kB inducing kinase)(主要磷酸化 IKK1 的 S176 残基), MEKK1, MEKK2, MEKK3 和 TAK1 (TGF-P-activating kiimsel), 在蛋白酶的作用下活化的 IKK 复合物磷酸化 I κ B α (I κ B 抑制蛋白)并使其泛素化降解, 从而激活 NF-KB 通路来响应应激反应。

P50 和 RelA 都具有与 DNA 结合的功能。P50/RelA 的异源二聚体亚单位分别与 β 干扰素增强子 κ B 位点的不同部分结合, P50 单体与 κ B 位点的前一半结合 RelA 则与后一半结合, 不同的蛋白组合与不同基因的 κ B 结合位点具有各自的特异性, 并且存在不同的反式作用效果, P50 优先与富集 GC 序列的 κ B 位点结合并且高度亲和, P50 同源二聚体与 MNCI 基因增强子(5'-GGGGAT TCC-3)的结合就具有此特点, 而对于 GC 含量稍低的 κ B 位点 5'-GGGACT T TCC-3'的亲合力则不如 GC 序列含量高的亲和力。研究发现 RelA 则恰恰相反, 其更倾向于优先与 GC 含量相对较低的 DNA 序列结合, 除上述两种蛋白结构域外,

其他 NF- κ B/Rel 家族成员也存在优先与具有不同结构特点的 κ B 位点结合的现象且对其结合后的转录起不同的诱导作用。RelA/C-Rel 与 β -干扰素的 κ B 位点就呈高度亲和性并且对它的转录起强烈诱导作用, 而 RelA/C-Rel 与 HIV 的 κ B 位点结合就相对较弱且无很强的诱导转录活性。实验证实 NF- κ B/Rel 参与众多基因的调控, 多项实验研究证实病毒瘤基因、免疫调节分子、白细胞粘附分子、急性期反应蛋白、细胞因子、生长因子、转录和生长调控因子这些被 NF- κ B 调控的基因在其各自的启动子或增强子上都具有相应的 κ B 的位点。可以激活 NF- κ B 的诱导因素又可被细分为几大类: 其中包括细菌产物如脂多糖(LPS); 病毒或病毒产物如人类免疫缺陷病毒(HIV)人 T 细胞白血病病毒工膜(HT LV-I), 凋亡因子, H₂O₂ 以及 γ 射线等, 除了被细胞外刺激激活外, 一些模式识别受体也被细胞内刺激激活, 例如细胞质或囊泡中的微生物成分。NF- κ B 活性的其他重要诱导因素包括细胞毒性剂, 例如化疗药物、电离辐射、紫外线、氧化应激和缺氧[4]。有研究表明 NF- κ B/Rel 亚单位在细胞生长、发育、凋亡等方面也发挥着巨大的作用。NF- κ B 有很多显著的体内结合特征, 如: 在不同的染色体间 NF- κ B 具有不同的结合强度; 高度大于 20 的 Peak 在染色体内的分布不均匀, 与染色质的状态有关; NF- κ B 在体内更偏向于与内含子区结合, 与其靶基因进行多位点结合; NF- κ B 体内的结合位点通常是非经典 κ B 位点占据它的靶基因, 而不是经典 κ B 位点, NF- κ B 在全人类基因组中具有很大的基因覆盖度, 体内全基因组结合特征影响直接靶基因的转录[5]。研究显示, TNF- α 作为一种强效的促炎细胞因子, 可调节免疫和炎症反应以及程序性细胞死亡。TNF- α 刺激会导致多种 NF-kappaB 二聚体的核内易位, 包括 RelA/p50 和 RelB/p50。但是, 与 RelA 相反, RelB 进入细胞核以响应 TNF- α 时无法与小鼠胚胎成纤维细胞的 DNA 结合, RelB 的 DNA 结合活性受到其他核机制的调控, TNF- α 促进 RelA 与 RelB 在核内的结合, 且 TNF- α 诱导的 RelA/RelB 异源二聚体不会结合 kappaB 位点, RelAser-276 的磷酸化由 TNF 受体连接诱导, 对 RelA/RelB 复合物的形成及随后抑制 RelB DNA 结合至关重要, 在 ser-276 缺乏 RelA 磷酸化的情况下, TNF- α 刺激会显著增加内源性 NF-kappaB 响应基因的表达, 如 Bcl-xL, 其转录上调主要受 RelB 控制, RelA 在抑制 RelB 对 TNF- α 的反应中发挥着重要调控作用[6]。RelA 在细胞被肿瘤坏死因子- α 、或其他刺激激活后会发生乙酰化。乙酰化的 Lys310 可能形成一个平台, 用于结合含有溴结构域的蛋白质, 而该蛋白是实现 RelA 完全转录活性所必需的[7], RelA 乙酰化可能发生在多个位点, 包括赖氨酸(Lys) 122、123、218、221 和 310。组蛋白的表观遗传调控因子——乙酰转移酶 p300/CREB 结合蛋白(CBP)和 p/CAF, 似乎在 RelA 体内的乙酰化中起着重要作用。RelA 的位点特异性乙酰化调控 NF- κ B 复合物的生物学具有以下作用: Lys218 和 221 的乙酰化会增强 RelA 对 κ B 增强子的 DNA 结合亲和力, 并损害 RelA 与新合成的 I κ B α 的组装; 而 RelA 在 Lys122 和 123 处的乙酰化则抑制其转录活性; Lys310 的乙酰化不调节 DNA 结合或 I κ B 组装, 但显著增强促炎基因的 NF- κ B 的转活化过程中, Lys310 的乙酰化是 RelA 发挥完整转录活性的必要条件。若将 Lys310 突变为精氨酸以消除其乙酰化, 会显著抑制 NF- κ B 的转活化及炎症性细胞因子的表达, 这可能是通过稳定 Set-9 因子, 进而引发 Lys314-315 的甲基化与 RelA 的蛋白酶体降解实现的。Sirtuin 1 (SIRT1)作为III类组蛋白脱乙酰化酶, 可选择性脱乙酰化 Lys310, 从而抑制 RelA22 的转录活性, 并阻止 β 淀粉样蛋白诱导的神经毒性因子从小胶质细胞释放。然而, RelA 乙酰化在脑缺血期间 NF- κ B 介导神经损伤中的作用仍不明确[8]。

2.2. 经典与非经典激活途径

经典途径: IKK/I κ B 通路: 由 TNF- α 、IL-1 等激活 IKK1、IKK2 和 NEMO 组成的 IKK 复合物, 使其磷酸化 I κ B α 并导致其发生泛素化降解, 具体而言, I κ B α 蛋白的 Ser32 和 Ser36 位点会被磷酸化, 随后被 SCF β TrCP 泛素连接酶复合物多聚泛素化, 最终通过 26S 蛋白酶体降解, 进而释放 p50/p65 进入细胞核, 同时, IKK 还能磷酸化 RelA 的 Ser536 位点, 增强其转录活性。激活的 NF- κ B 转运至细胞核内后, 其 Rel

同源区可自由结合到靶基因启动子区的 DNA 结合部位。该途径的主要诱导剂包括 TNF- α (肿瘤坏死因子 α)、LPS (脂多糖)、IL-1 β (白细胞介素-1 β) 等; 其激活过程通过 TNFR1/2、TCR、BCR、TLR/IL-1R 等受体启动 IKK 复合物实现。RelA 磷酸化的负性调控因子存在 RelA 的靶向作用位点, 可通过负向调控 RelA 磷酸化激酶发挥生物功能, 这类负性调控因子在人类癌症中可能扮演肿瘤抑制剂的角色[9]。该经典通路的上游激活信号包括: ① 缺氧与活性氧(ROS): 缺氧通过抑制脯氨酰羟化酶(PHD)解除对 IKK 的抑制, 而 SOD1、Gpx1 等抗氧化酶过表达可抑制 NF- κ B 并减轻损伤; ② 炎症因子: IL-1 β 、TNF、TWEAK 等通过相应受体激活 IKK/NF- κ B 通路; ③ 模式识别受体: TLR2/4、CD36 等识别损伤相关分子后激活 NF- κ B; ④ 兴奋性毒性: 谷氨酸通过 NMDA/mGluR 受体激活 NF- κ B 传导通路;

非经典途径: 依赖于 NIK 激酶, 磷酸化 p100, 加工为 p52, 与 RelB 形成二聚体入核。IKK α 先被 NIK (NF- κ B inducing kinase) 激活, IKK α 磷酸化并加工处理 p100 (p52 的前体), 生成异源二聚体 RelB/p52 入核。其受体包括: LTPR、BAFFR、RANK (receptor activator for nuclear factor kappaB)、TNFR2、FnI4 和 CD40R, 这种激活机制是不依赖 IKK2 和 NEMO 的活性的。此途径也可激活 NF- κ B 的经典激活途径, 激活的 NF- κ B 也可通过多种机制被下调, 包括凭借新合成的 I κ B α 蛋白结合核内的 NF- κ B 并将其输出到胞质。此外, A20 和 CYLD (NF- κ B 信号通路的负调节蛋白) 也可以抑制 NF- κ B 的活性[10]。

2.3. 核输入机制

NF- κ B 亚基需通过 importin α 亚型介导进入细胞核, 不同二聚体对 importin α 亚型的偏好性存在差异, 这会影响其核转位效率与功能特异性。其中, 核转入经典途径和替代途径中的 NF- κ B 组分, 在 importin α 分子的结合特异性上有所不同。研究者通过体外翻译实验, 以及仙台病毒感染诱导或 TNF- α 刺激下的内源性 NF- κ B 蛋白结合结果推测, NF- κ B 蛋白与 importin α 分子的结合特异性存在差异, 且会随二聚体的组成变化而改变。具体而言, p52 蛋白可直接结合 importin α 3、 α 4、 α 5 和 α 6; c-Rel 则通过单分子核定位信号(NLSs)结合 importin α 5、 α 6 和 α 7, RelB 具有双分型精氨酸/赖氨酸富集的 NLS, 该序列介导 RelB 与 importin α 5 和 α 6 结合, 从而推动蛋白质核易位, 且 p52/RelB 异源二聚体的核输入完全由 RelB 的 NLS 介导; p52 的 NLS 也可介导 p52/p65 异源二聚体的核输入。@4 有研究表明蛋白激酶 C(PKC) δ 可调控 NF- κ B 的主要亚基 RelA/p65, 是 NF- κ B 信号通路在细胞核中传递的必要条件, 当细胞暴露于肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 时, I κ B α 、RelB 和 p100/p52 等 RelA/p65 靶基因以依赖 PKC δ 的方式表达上调。PKC δ 靶向细胞核, 在暴露于 TNF- α 后与 RelA/p65 形成复合物。PKC δ 的激酶活性是 RelA/p65 转活化所必需。PKC δ 激活 RelA/p65, 使其占据在包括 I κ B α 和 p100/p52 在内的靶基因启动子上。基因富集功能分析显示, PKC δ 的抑制与对 TNF- α 反应中 NF- κ B 活性显著减弱具有相关性。

2.4. NF- κ B 重要靶基因的鉴定研究

NF- κ B 作为典型的诱导型转录因子, 不同细胞在不同刺激物作用下 NF- κ B 的调控网络及其直接靶基因谱不同, NF- κ B 在整个基因组范围内具有不同的结合特征, 它具有多样化转录复合体和多样化转录调控的特点, 在 TNF- α 刺激 HeLa 细胞激活 NF- κ B 通路中, 266 个激活和 318 个抑制的 NF- κ B 靶基因被发现, 其中 50% 和 90% 的基因在拥有它们的 ChIP Peak 中包含经典和非经典的 κ B 位点模体(Motifs), NF- κ B 因子的很多靶基因具有细胞和诱导剂特异性, 不同类型细胞高度选择调控不同刺激物激活不同的靶基因, 在 TNF- α 刺激下的 HeLa 细胞中大量基因(13600)可与 NF- κ B 结合, 而这些基因中只有 4.3% (584) 的基因转录受到显著调控。在 NF- κ B 靶基因数据库里发现, 有 2267 个 NF- κ B 直接靶基因, 去除重复的靶基因后剩余 1667 个 NF- κ B 直接靶基因, 研究者对 NF- κ B 靶基因进行 GO 功能和 KEGG 分析发现, NF- κ B 是癌症、细胞凋亡、Jak-STAT、异体排异等多种重要通路和应激反应的中心调节因子, 也是人体免疫应答

的中心调节子, 参与人体的骨病, 寿命, 慢性阻塞性肺疾病, 全身性红斑狼疮, 多发性硬化病, 心肌梗塞等多种疾病的发生, 并且其经典靶基因参与多种癌症的发生, 许多病原体和病毒可以激活 NF- κ B 传导通路, 说明 NF- κ B 是一个进化保守的免疫和炎症调节子。而且, NF- κ B 是细胞代谢过程的中心调节子, 共有 608 个 NF- κ B 靶基因参与到各种细胞代谢过程; 在由代谢紊乱引起的疾病中起重要的作用, 如心血管疾病和糖尿病, 诱导剂类型通常可以决定 NF- κ B 靶基因的表达是上调还是下调^[3], miRNAs 是基因表达转录后水平的调节子, NF- κ B 共有 576 个 miRNA 靶基因, 其中 6 项 miR-125b-1-3p, miR-1286、miR-502-5p、miR-1276、miR-219-1-3p 和 miR-30b-3p 的 16 个靶基因可诱导细胞的差异表达, 当正常哺乳动物细胞受到刺激(如 TNF α , LPS 等诱导)时, 胞质中的 NF- κ B 被激活, 进入细胞核, 特异性结合靶 DNA 序列, 从而调控靶基因(包括蛋白编码基因与 miRNA 基因)的表达, 研究者运用高通量技术(ChIP-Seq 和 miRNA-Seq)在 HeLa 细胞中研究鉴定 14 个 TNF α 诱导的 NF- κ B 靶 miRNA, 并用 ChIP-qPCR 和 qPCR 技术在 TNF α 刺激的 HeLa 和 HepG2 两种细胞, 运用 miRanda、miRwal 和 DIANA-microT-CDS 三款软件共同预测出 miRNA 的 576 个靶基因, 将这些基因与基因芯片确定的 TNF α 诱导 HeLa 细胞中的差异表达基因相比较, 鉴定出 6 个 NF- κ B 靶 miRNA, 包括 miR-125b-1-3p, miR-1286、miR-502-5p、miR-1276、miR-219-1-3p 和 miR-30b-3p 等。靶基因 miR-125b-1-3p 和 miR-1276 在 HeLa 和 HepG2 细胞可对 CASP9 和 BMP2 基因表达进行调控。通过 DAVID 软件对基因功能的注释, 发现 BMP2 和骨关节炎相关, CASP9 和 2 型糖尿病及肺癌相关, 目前功能尚不清楚的 miR-1276 可能通过其靶基因 BMP2 和 CASP9 在骨关节炎、2 型糖尿病和肺癌中发挥作用, miR125b-1 除了在 HeLa 和 HepG2 细胞中受 TNF α 诱导激活的 NF- κ B 的调控外, 还在 LPS、IL-1 β 孢子虫感染和紫外等多种理化因素刺激的多种类型的其他细胞中受 NF- κ B 的调控, miR125b-1 下调 NF- κ B 活化抑制蛋白 TNFAIP3 的表达, 从而在细胞内形成了一信号调控回路, miR125b-1 可被视为 NF- κ B 通路的“信号传递中心”。miRNA-520c-3p mimics 可显著降低主动脉血管平滑肌细胞(HASMCs)中 RelA/p65 mRNA 和蛋白的表达, 降低磷酸化 RelA/p65(S536)的表达, 同时减少细胞核中 RelA/p65 的含量, miRNA-520c-3p 通过种子区直接结合 RelA/p65 3'-UTR 位点 2, 由此说明 RelA/p65 是 HASMCs 中 miRNA-520c-3p 的靶基因^[11]。miRNAs 的异常调节通常伴随着肿瘤的产生与发展, 在不同的肿瘤和癌细胞中, miRNAs 既可作为致癌基因也可作为肿瘤抑制物, miRNAs 可作为癌症的治疗靶点。

3. NF- κ B 在(其他疾病中的)肿瘤发生发展中的作用

NF- κ B 通过调控其各自特定的靶基因, 在肿瘤细胞增殖、血管生成和侵袭转移等过程中发挥诱导剂作用, 周飞团队应用 ChIP-Seq 和基因芯片技术鉴定 TNF α 诱导的宫颈癌细胞 HeLa 中的 NF- κ B 靶基因, 发现 20 个靶基因被富集在 KEGG 的癌症信号通路(Pathways in cancer)中, 并且其中 16 个靶基因被富集在非小细胞肺癌、慢性粒细胞性白血病、基底细胞癌、胰腺癌和结直肠癌等癌症相关 KEGG 条目中, 目前已发现 20 个基因被推断为癌症相关的 NF- κ B 靶基因, 如 CYCS, MITE, FZD1、FZD8 和 PIAS1 等基因, 其中后五个靶基因为 TNF α 诱导的 NF- κ B 靶基因, 另外, 研究发现 NF- κ B 调控三羧酸循环关键酶的基因表达是肿瘤细胞代谢重编程的基本特征之一, 在 TNF α 诱导宫颈癌细胞 HeLa 的 NF- κ B 靶基因中, 编码三羧酸(Tricarboxylic Acid, TCA)循环中 4 个关键酶的基因(IDH1、IDH3A.ACO2 和 SUCLA2)的基因区包含多个高富集倍数的 NF- κ B 结合峰, 证实 NF- κ B 可有效结合这些基因, 并通过生物信息学分析验证, NF- κ B 结合峰中确实包含许多 KB 结合位点和高度类似于经典 NF- κ B 结合模体(motif)的 DNA 序列, NF- κ B 结合这些基因, 可转录激活这些基因, NF- κ B 还可在 mRNA 和蛋白质水平上刺激关键酶 IDH1, IDH3A 和 ACO2 基因的表达, 而在 mRNA 水平下调 SUCLA2 基因的表达, 但不改变基因调控的蛋白丰度, IDH1.IDH3A.ACO2 和 SUCLA2 被鉴定为 TNF α 诱导的 NF- κ B 靶基因。NF- κ B 也在调控神经母细胞

瘤基因 NBPF 中发挥重大作用, NBPF 家族基因作为神经母细胞瘤和灵长类进化中的重要调节物质, 在经由 $TNF\alpha$ 刺激的 HeLa 细胞内, NBPF 家族基因的基因区含有大量高富集多倍数的 NF- κ B 结合峰, 结合峰中包含许多 κ B 位点, NBPF 家族基因因此也被认为 $TNF\alpha$ 诱导的 NF- κ B 靶基因, 在 NBPF 蛋白序列上具有典型的核定位信号存在, 该蛋白在 HeLa、HepG2 及 ECa109 细胞核的核蛋白中也被发现均有分布, NBPF 家族基因具有细胞核分布蛋白的特征, NBPF 家族蛋白的 N 端具有类似经典转录因子 STAT1/STAT3B 的 DNA 结合结构域, 由此表明细胞核内的 NBPF 可能在一定程度上具有转录因子功能, $TNF\alpha$ 诱导 NF- κ B 靶基因 NBPF 家族基因, 其编码的蛋白即 NBPF 家族蛋白可能为 DNA 结合型转录因子[12]。

在多种肿瘤中 NF- κ B 被持续激活, 促进细胞增殖、抑制凋亡、增强侵袭与转移。在淋巴瘤、乳腺癌、结直肠癌中均检测到 NF- κ B 亚基的过表达或基因重排。实验者通过用免疫组织化学染色法检测 NF- κ B p65 Ser536 磷酸化(p-Ser536)在肝细胞癌组织样本中的表达, 以腺相关病毒(AAV)为载体构建 AAV-vector (AAV-h TERT-EGFP)质粒、AAV-p65/S536A (Rel A/p65 Ser536 磷酸化缺陷突变体)质粒和 AAV-p65/S536D (Rel A/p65 Ser536 模拟磷酸化突变体)质粒, 在 HCC 细胞荷瘤小鼠瘤内注射 AAV-vector、AAV-p65/S536A 和 AAV-p65/S536D 质粒, 在肺转移模型中尾静脉注射 AAV-vector、AAV-p65/S536A 和 AAV-p65/S536D 质粒, 在 Huh7 和 SK-HEP-1 细胞中, 电转染 sh-p65 质粒去除内源性 p65 的干扰, 再转染 vector、p65/S536A 和 p65/S536D 质粒重构肿瘤细胞 NF- κ B p65 表达, 发现 HCC 组织样本中 p-Ser536 的表达与肝细胞癌 T 分级(肿瘤侵袭程度)、TNM 分期(肿瘤临床分期)负相关, 与 HCC 患者的生存率正相关, TNM III 期患者(肿瘤晚期)癌组织中 p-Ser536 的表达显著低于癌旁组织, 体内实验结果显示, 由于 Rel A/p65 Ser536 磷酸化障碍, p65/S536A 组肿瘤的增殖和肺转移显著高于阴性对照组; 由于 Rel A/p65 Ser536 模拟磷酸化, p65/S536D 组肿瘤的增殖和肺转移显著低于阴性对照组; 体外实验结果显示, 与阴性对照组比较, 过表达 p65/S536A 和 p65/S536D 质粒的 HCC 细胞中 NF- κ B p65 表达显著上调。与过表达 p65/S536A 的 HCC 细胞比较, 过表达 p65/S536D 能显著抑制细胞的增殖、迁移和侵袭, 阻滞 NF- κ B 核转位, 下调 PCNA、Ki67、Snail 和 MMP9 的表达和上皮-间质转化(EMT), 说明 RelA/p65 Ser536 磷酸化可以抑制 HCC 增殖和转移, 通过阻滞 NF- κ B 核转位, 下调 PCNA、Ki67、Snail 和 MMP9 表达和抑制 EMT 来实现抑制肿瘤细胞的增殖及转移[13]。有学者发现 p65 在贲门癌组织中表达明显高于正常胃部正常组织细胞, 且与贲门癌浸润深度($P < 0.05$)、TNM 分期($P < 0.05$)显著相关, TNM 分期达 III、IV 期、浸润深度 T3、T4 级和有淋巴结转移组 NF- κ B 的表达水平显著增高, 同时 VEGF 作为一种与肿瘤血管生成相关因子, 在贲门癌组织中表达也明显高于残端正常组织, MMP-9 作为一种促进肿瘤细胞浸润与转移的蛋白酶, 在贲门癌组织中表达水平明显高于残端正常组织, 他们提出 NF- κ B 的活化与 VEGF 或 MMP-9 的表达存在明显的相关性, VEGF 或 MMP-9 可能是 NF- κ B 的靶基因, 但目前机制尚不明确[14], NF- κ B 信号传导通路的激活在胃癌、结肠癌、膀胱癌等肿瘤中被证实。NF- κ B 的抗凋亡机制可诱发肾肿瘤、前列腺癌、胃癌、大肠癌、胰腺癌和乳腺癌的发生。通过抑制 I κ B 的降解来抑制 NF- κ B 的激活可以导致肿瘤细胞的大量凋亡[15]。有研究观察到, 肿瘤坏死因子 α ($TNF-\alpha$)诱导的 NF- κ B 激活可被 Honokiol (小分子量木糖)阻断, Honokiol 通过抑制由 $TNF\alpha$ 刺激的胞质 NF- κ B 抑制剂 I κ B 的磷酸化和降解, 抑制 IKKs 抑制 NF- κ B 激活, 并非直接影响 NF- κ B-DNA 的结合来发挥阻断作用。honokiol 抑制非放射性激酶测定法中内在且由 $TNF-\alpha$ 刺激的上游 I κ B 激酶(IKK)活性, 这些活性基于免疫沉淀的 IKK。在 HeLa 细胞 NF- κ B 依赖的荧光素酶报告系统中, honokiol 抑制了由 $TNF-\alpha$ 刺激的荧光素酶表达, 以及 NIK (NF- κ B 诱导激酶)、野生型 IKKbeta、构造活性的 IKKalpha 和 IKKbeta (即 p65 亚基)的瞬时转染和表达所刺激的荧光素酶表达。Honokiol 还能抑制 NF- κ B 中 p65 亚基的核易位和磷酸化, 具体机制不详。RT-PCR 结果显示, Honokiol 可抑制 NF- κ B 调控的炎症和致癌基因产物, 包括 MMP-9、 $TNF-\alpha$ 、IL-8、

ICAM-1 和 MCP-1 [2]。

在探究动物型帕金森病模型中, 研究者识别出最终导致 NF- κ B 核易位的上游事件。实验证实, p38 的活化可引发 NF- κ B 的下游磷酸化, 促使 NF- κ B 的 p65 亚基在腹侧中脑选择性积累, 而纹状体中无此现象。p38 抑制剂 SB239063 处理能阻止 IkappaB α 的下游磷酸化及腹侧中脑核内 p65 的易位, 同时也可减弱抗凋亡蛋白 Bcl2 (NF- κ B 的靶基因之一) 向失活形式 pBcl2ser87 的磷酸化。MPTP 处理的小鼠黑质细胞核中 p65 染色增强, 腹侧被盖区染色亦有增加, 进一步表明 NF- κ B 可能在帕金森病中发挥作用。与此观点一致的是, 半胱天冬酶的持续激活仅发生于腹侧中脑, 纹状体中则未出现。MPTP 处理后 p38 介导的 NF- κ B 区域特异性活化, 证明了 p38/NF- κ B 信号通路在疾病发病机制及进展中的作用。因此, 选择性 p38 抑制剂或有助于保护帕金森病中存活神经元, 减缓疾病进展[16]。

在癫痫发作研究中, 凯纳特诱发癫痫发作后 4 至 16 小时内, 髓部后层神经元的 NF- κ B 活性迅速增加, 随后胶质细胞中 NF- κ B 活性会延迟且持续地增加。研究表明, 在注射凯纳特前进行脑室内输注 κ B 诱饵 DNA 会导致该区域神经元死亡程度显著增加, 从而支持癫痫诱导神经元 NF- κ B 激活的兴奋性保护作用[17]。

4. 总结与展望

NF- κ B 作为连接免疫、炎症与细胞存活的关键枢纽, 在肿瘤及神经系统疾病中扮演复杂角色。其亚基特异性、修饰状态及细胞类型依赖性功能为精准治疗提供了可能。未来研究应进一步阐明不同二聚体在病理条件下的时空动态变化, 开发亚基或修饰特异性抑制剂, 结合多模式治疗策略, 推动 NF- κ B 靶向治疗向临床转化。

参考文献

- [1] Huang, D., Vu, D. and Ghosh, G. (2005) NF- κ B RelB Forms an Intertwined Homodimer. *Structure*, **13**, 1365-1373. <https://doi.org/10.1016/j.str.2005.06.018>
- [2] Lu, Z., Liu, H., Yamaguchi, T., Miki, Y. and Yoshida, K. (2009) Protein Kinase C δ Activates RelA/p65 and Nuclear Factor- κ B Signaling in Response to Tumor Necrosis Factor- α . *Cancer Research*, **69**, 5927-5935. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-4786>
- [3] 杨洪早, 苏思思, 陈红伟. NF- κ B 家族蛋白研究进展[J]. 中兽医医药杂志, 2025, 44(3): 40-46.
- [4] Ridder, D.A. and Schwaninger, M. (2009) NF- κ B Signaling in Cerebral Ischemia. *Neuroscience*, **158**, 995-1006. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.07.007>
- [5] 杨洋. NF- κ B 靶基因谱及其调控网络的研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 东南大学, 2016.
- [6] Jacque, E., Tchenio, T., Piton, G., Romeo, P. and Baud, V. (2005) RelA Repression of RelB Activity Induces Selective Gene Activation Downstream of TNF Receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 14635-14640. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507342102>
- [7] Lanzillotta, A., Sarnico, I., Ingrassia, R., Boroni, F., Branca, C., Benarese, M., et al. (2010) The Acetylation of RelA in Lys310 Dictates the NF- κ B-Dependent Response in Post-Ischemic Injury. *Cell Death & Disease*, **1**, e96. <https://doi.org/10.1038/cddis.2010.76>
- [8] Yeung, F., Hoberg, J.E., Ramsey, C.S., Keller, M.D., Jones, D.R., Frye, R.A., et al. (2004) Modulation of NF- κ B-Dependent Transcription and Cell Survival by the SIRT1 Deacetylase. *The EMBO Journal*, **23**, 2369-2380. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600244>
- [9] Lu, X. and Yarbrough, W.G. (2015) Negative Regulation of RelA Phosphorylation: Emerging Players and Their Roles in Cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **26**, 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.09.003>
- [10] 裘奇, 刘志红. 核因子- κ B 的分子生物学特性及其在细胞凋亡中的作用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1997(3): 46-48.
- [11] 王靖宇. miRNA-520c-3p 对血管平滑肌细胞和动脉粥样硬化的影响及机制探究[D]: [博士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [12] 周飞. NF- κ B 重要靶基因的鉴定研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 东南大学, 2016.

-
- [13] 曹硕, 孙许涛, 吴思雨, 等. RelA/p65 磷酸化: 驱动癌症进展的关键修饰[J]. 生命的化学, 2025, 45(3): 381-393.
- [14] 朱辉. 细胞核因子 κ Bp65 蛋白(RelA)在贲门癌组织中的活化[D]. [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2003.
- [15] 李竞, 刘欣, 李庆伟. 核因子- κ B 与恶性肿瘤[J]. 中国细胞生物学学报, 2010, 32(2): 295-304.
- [16] Karunakaran, S. and Ravindranath, V. (2009) Activation of p38 MAPK in the Substantia Nigra Leads to Nuclear Translocation of NF- κ B in MPTP-Treated Mice: Implication in Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **109**, 1791-1799. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06112.x>
- [17] Mattson, M.P. and Camandola, S. (2001) NF- κ B in Neuronal Plasticity and Neurodegenerative Disorders. *Journal of Clinical Investigation*, **107**, 247-254. <https://doi.org/10.1172/jci11916>