doi: 10.3969/j.issn1008-0392.2012.05.028

·综　　述·

NF-κB 在心血管疾病中的作用

刘小雨[1]，杨　勇[2] 综述，夏　韵[1] 审校
(1. 同济大学附属第十人民医院中医科，上海　200072；2. 同济大学医学院，上海　200092)

【摘要】心血管疾病已成为现代社会人类死亡的首要病因。本文综述了近年来核因子-κB(NF-κB)在心血管疾病的发病、进展和治疗方面的研究进展。可以预见，NF-κB 将有可能成为心血管疾病治疗中的新途径和新靶向。

【关键词】核因子-κB；炎症；心血管疾病
【中图分类号】R 54　【文献标志码】A　【文章编号】1008-0392(2012)05-0119-06

Effects of NF-κB in cardiovascular disease

LIU Xiao-yu[1], *YANG Yong*[2], *XIA Yun*[1]
(1. Dept. of Chinese Medicine, Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China;
2. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China)

【**Abstract**】Cardiovascular disease is the primary cause of morbidity and mortality in modern society all over the world. The present article reviewed the recent research on the correlation between NF-κB and the onset, progression and treatment of cardiovascular disease. It can be expected that NF-κB signaling pathway will provide an important therapeutic pathway and target for cardiovascular disease.

【**Key words**】 nuclear factor-κB; inflammation; cardiovascular disease

1986 年，Sen 和 Balti more 首次发现存在于淋巴细胞中的核因子-κB(nuclear factor-κB，NF-κB)，为一种能够和免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强子序列特异性结合的转录因子。NF-κB 是一个转录因子蛋白家族，包括 5 个成员：NF-κB 1(P50)、NF-κB 2(P52)、RelA(P65)、C-Rel 和 RelB。P65、C-Rel 和 RelB 含有 C 端反式激活结构域(trans-activation domain，TD)，与转录活化相关。P50 和 P52 因无 TD 而不能激活基因转录，而是作为一种抑制分子存在，它们在细胞内通常各自以其非活性前体 p105 和 p100 组成不同的同源和异源聚体形式。非活性状态下，NF-κB 二聚体存在于细胞浆中，与它的抑制蛋白 IκBs 结合成无活性三聚体。当细胞受细胞外信号刺激后，IκB 激酶复合体(IκB kinase，IKK)活化将 IκB 磷酸化，使 NF-κB 暴露核定位位点。游离的 NF-κB 迅速移位到细胞核，与特异性 κB 序列结合，诱导相关基因转录、表达。

NF-κB 参与调节包括先天免疫反应、炎症反应、

收稿日期：2011-03-18
基金项目：国家自然科学基金(30500681，30973845)；上海市科委中医药现代化项目(09dZ1975000)；上海市卫生局中医药科研基金(2008L012A)
作者简介：刘小雨(1972—)，女，副教授，博士. E-mail：ffirain@163.com
通信作者：夏　韵. E-mail：ffirain@163.com

氧化应激和细胞凋亡等多种生理和病理生理过程。在人类心血管疾病的进展和治疗中,NF-κB扮演了关键角色[1]。

1 NF-κB与心律失常的关系

心律失常中房颤、室颤和长QT间期综合征的进展与NF-κB密切相关,但其他类型心律失常未见报道。房颤除对心脏本身的损害外还增加了血栓事件的风险。研究发现房颤心肌组织中NF-κB活性增高。NF-κB参与氧化应激,而房颤与氧化应激及线粒体功能障碍密切相关,通过L-型钙通道的内向Ca^{2+}流引起氧化应激,细胞内增高的Ca^{2+}、氧化应激和ROS激活NF-κB信号通路并增加凝集素样氧化低密度脂蛋白受体(Lectin-like OxLDL receptor,LOX-1)和细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule 1,ICAM-1)的表达,引起血小板和白细胞在心内膜的黏附,最终形成血栓。在对室颤的研究中发现,离子通道表达和功能的改变与某些炎症因子如内皮素(endothelin,ET)途径、NF-κB、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)-α、诱生型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)和ROS的过度表达有关。长QT间期综合征的发病与I593R HERG基因突变有关,I593R HERG突变基因的表达增加了NF-κB的表达[2],表明NF-κB表达增加可能与长QT间期综合征的发病有关。

目前,对于房颤的治疗,主要是直接降低心室率和抗凝治疗,但效果并不理想。研究[3]显示,NF-κB与心脏钠通道的转录下调密切相关,NF-κB也参与调节其他离子通道,这也为房颤的治疗提供了新思路。通过维拉帕米阻滞钙通道,可改善房颤心肌细胞的线粒体损伤并降低NF-κB调控基因的表达,从而降低炎症反应,此外,抗氧化剂、NF-κB阻滞剂和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂处理亦收到相同效果。对于室颤的治疗,达卢生坦可选择性封闭内皮素受体A(Endothelin receptor A,ET_AR),降低NF-κB、TNF-α和iNOS的mRNA水平,从而减小炎症反应和氧化应激,降低大鼠模型中室颤的发生率。

2 NF-κB与高血压的关系

近年来,慢性炎症反应被认为是高血压的特征之一,NF-κB调控的细胞因子如TNF-α、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、IL-6和IL-1β等在其炎症反应中扮演重要角色。高血压增加心脏后负荷,最终引起心室重构和心功能障碍。对自发型高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats,SHR)研究发现,NF-κB活性与大鼠心室重构之间存在因果关系,心室重构的特征性改变为细胞外基质(extracellular matrix,ECM)变性,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)在ECM变性中起关键作用[4],血管紧张素Ⅱ通过膜NADPH氧化酶活化组织ROS,进而通过NF-κB途径活化组织中MMP,最终引起心室重构。血管紧张素Ⅱ能够活化NF-κB,而NF-κB又调节血管紧张素Ⅱ的合成,这一反馈机制可能在高血压进展中的多种病理改变中发挥重要作用。

PDTC和卡托普利均能通过抑制NF-κB活性而改善心脏肥大,PDTC抑制NF-κB可能是通过提高IκBα稳定性来实现,而卡托普利则是通过抑制血管紧张素Ⅱ活性阻止NF-κB的活化。洛沙坦减小SHR肥大左室心肌组织的Cx43缝隙连接重构与P65表达减少一致,提示洛沙坦通过下调NF-κB途径改善高血压大鼠的心室重构[5]。长期对SHR进行运动训练,可以降低心肌NF-κB活性,提高心肌氧化还原稳态和NO含量,进而延缓高血压进展、降低心脏肥大和改善心功能[6]。血红素加氧酶(heme oxygenase,HO)系统对高血压和心脏肥大有对抗作用,上调HO系统抑制了氧化应激及其介质NF-κB、c-Jun氨基端激酶、活性蛋白-1(active protein,AP-1B)等的活性,降低血压并增强组织抗氧化能力,减小心脏组织损伤和肥大增生[7]。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor,PPAR)-α活性药改善高血压大鼠心肌纤维化和心舒张功能伴随着IL-6、环氧合酶(cyclooxygenase,COX)-2、血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule,VCAM)-1和单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein,MCP)-1表达的抑制和NF-κB活性的降低,表明PPAR-α的这种保护作用是通过下调NF-κB通路降低炎症反应实现的[8]。

3 NF-κB与冠心病的关系

炎症与免疫反应参与了动脉粥样硬化

(atherosclerosis，AS) 和斑块破裂的发生发展，NF-κB 通路和炎症反应的激活是导致斑块不稳定的重要因素。

3.1　NF-κB 与 AS 的关系

AS 是动脉对内膜损伤做出的炎症－纤维增生性反应的结果，最终导致血管腔狭窄、纤维斑块破裂和栓子形成。NF-κB 途径是激活炎性细胞因子的主要信号通路，而血管内皮细胞是炎症反应的主要靶细胞。AS 易感部位 P65、IκBα 和 IκBβ 的表达水平高于正常部位 5 ~ 18 倍，而内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase，eNOS) 表达减少且并不影响 P65 表达及其在内皮细胞内定位，表明 NF-κB 在 AS 早期即发挥作用。在 AS 进展的不同阶段，都有 NF-κB 的参与。AS 的损伤中 NF-κB 调控的基因产物如 MCP-1、TNF-α、IL-1β、ICAM-1、巨噬细胞克隆刺激因子及血浆 NF-κB 介导的细胞因子水平升高[9]，巨噬细胞克隆刺激因子等激活的巨噬细胞通过 NF-κB 途径增加基质变性酶和 MMP-9 的表达破坏粥样斑块的稳定性。

通过下调 NF-κB 通路下调炎症反应和 AS 相关的分子表达是治疗 AS 的重要途径。DHMEQ 选择性阻滞 NF-κB 减小 AS 损伤。DHA 不但抑制 NF-κB 通路上游 IKK-β 和 IκBα 的磷酸化、降解 IκBα，还降低 NF-κB 和 AP-1 的核转位，进而降低 VCAM-1 的表达，改善 AS 的进展[10]。NF-κB 通过 IκBα 和 A20 基因的表达结束自身活性。A20 基因产物通过丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-1 和 TNF 受体相关因子-6 的相互作用抑制 NF-κB 的活性，减少其下游产物的表达，减小了 AS 损伤[9]。

3.2　NF-κB 与心绞痛的关系

AS 及粥样斑块破裂引起冠状动脉狭窄或分支闭塞是心绞痛的重要原因，炎症反应在 AS 及斑块破裂的过程中起重要作用。不稳定型心绞痛 (unstable angina，UA) 患者 NF-κB 可被循环中某些分子如 ox-LDL、TNF-α、IL-1β 等激活，活化的 NF-κB 上调某些基因表达如 IL-8、IL-1、组织因子、C 反应蛋白等，也有报导 UA 患者循环单个核细胞中过度表达的聚 (ADP-核糖) 聚合酶-1 [Poly (ADP-ribose) polymerase 1，PARP-1] 增加了 PARP-1/NF-κB/DNA 复合体的形成，进而增加了 TNF 和 IL-6 的表达，加重了炎症反应[11]，这些都导致了 UA 的发生。NF-κB 介导的 MMP 在斑块破裂的过程中亦起了重要作用[12]，导致心绞痛的发生。

NF-κB 在心绞痛的心肌预处理保护作用中发挥关键作用。缺血预处理可保护 UA 和 SA 的心功能，对于 UA 患者的心脏保护作用是由于预处理减少了 NF-κB 调控的 iNOS 和 TNF 的表达，而对于 SA 患者的心脏保护作用是由于预处理减少了 NF-κB 的核转位和相关基因的表达。但升高的血浆促炎细胞因子水平如 IL-6、TNF-α 对 UA 患者心肌有延迟预处理作用，这种保护作用源于 NF-κB 的活化和其下游基因产物 iNOS、COX-2 和 HO-1 基因的表达增加有关[13]。

3.3　NF-κB 与心肌梗死的关系

NF-κB 与心肌梗死的发病密切相关，炎症反应和氧化应激仍是重要途径。大样本研究显示 BRAP 调控蛋白的高表达提高了亚洲人群心肌梗死的患病风险，可能与高表达的 BRAP 通过激活 NF-κB 途径促进了炎症反应有关[14]。大鼠冠脉微栓塞心肌组织中 NF-κB DNA 活性明显增强，TNF-α、IL-6 和 ICAM-1 表达也显著上调，表明微栓塞心肌中 NF-κB 活性增强，炎症反应加剧，并最终导致大鼠心脏损害。

高氧预处理提高心肌梗死后缺血再灌注损伤的耐受性，是由于 NF-κB 通过 ROS 和蛋白激酶 (protein kinase，PK) C 依赖途径增加了 Bcl-2 基因的表达[15]。PDTC 可降低炎症因子的转录和心肌损失程度，改善大鼠心功能和冠脉微栓塞。卡维地洛可降低梗死后大鼠左室非梗死心肌组织中的炎症介质和 NF-κB 的活性，降低 MMP-8、MMP-13 的 mRNA 水平和左心室舒张末期压力，保护非梗死心肌组织[16]。敲除 *p*50 亚基亦明显改善梗死后心功能和患者存活率。这些均表明干预 NF-κB 通路在心肌梗死的治疗中发挥肯定作用。

3.4　NF-κB 与心肌缺血再灌注损伤的关系

心肌缺血再灌注中，氧化应激、内质网钙离子超载等引起 NF-κB 的激活，活化的 NF-κB 可激活多种炎症因子的表达，其中某些炎症因子又可激活 NF-κB，加重再灌注所致的心脏损伤。活化的 NF-κB、TNF-α 和氧化应激可诱导大鼠心肌组织表达脂多糖诱导的趋化因子，引导中性粒细胞向再灌注组织趋化[17]。IKK 依赖的 NF-κB 途径加重氧化应激和 IL-

18的表达,IL-18亦参与免疫应答和炎症反应,加重再灌注损伤,抗体中和IL-18或PDTC阻滞NF-κB都可减小缺血再灌注损伤。

动物实验表明,心肌缺血预处理可激活NF-κB,增强心肌对缺血再灌注损伤的耐受性,这种早期激活的NF-κB可能与缺血预适应诱发的内源性心脏保护信号有关,如活化的NF-κB增加了iNOS、Bcl-2、COX的表达,通过药物阻断NF-κB通路亦阻断了这种保护作用[15]。在心肌缺血再灌注损伤的干预中,多种途径作用于NF-κB途径,如敲除P50亚基、缬沙坦等,均收到满意效果。HO-1通过降低NF-κB和AP-1转位减少炎症因子的表达,减少缺血再灌注损伤所致的心肌细胞凋亡[18]。研究[19]表明,NF-κB能激活刺激干细胞因子(stem cell factor,SCF)的表达,刺激心脏干细胞(cardiac stem cells,CSC)向缺血再灌注损伤部位趋化,而心脏干细胞被认为是治疗心脏病最好的细胞型。

3.5 NF-κB与心肌病变的关系

NF-κB在心肌病变的进展中亦发挥重要作用。基因分析显示,NF-κB 1~9基因插入/缺失多态性ATTG片段与扩张型心肌病密切相关,(ATTG1/ATTG2+ATTG2/ATTG2)基因频率在扩张型心肌病患者中明显升高,提示ATTG2等位基因携带者患扩张型心肌病的风险升高[20]。在心肌炎早期NF-κB即被激活,随后不断被活化的NF-κB与炎症进展密切相关,一定程度上NF-κB的活性可以反映心肌组织的炎症情况。转基因大鼠研究发现,PRKAG2突变基因产物AMPK导致心肌肥厚伴随着NF-κB的早期激活[21]。其他多种类型的心肌疾病的病理改变亦都有NF-κB的参与。研究发现,Brown Norway(BN)大鼠比Dahl S大鼠对脂多糖诱发的心肌病变更有抵抗力,这种抵抗力源于BN大鼠NF-κB活性的下降及血浆细胞因子TNF-α、IL-1β、IL-6等的减少[22]。肉桂醛对病毒性心肌炎有改善作用,因其代谢产物肉桂酸能直接通过阻滞TLR4-NF-κB信号转导通路降低炎症反应[23]。通常认为下调NF-κB通路可以减少炎症介质和相关基因的表达而改善心肌疾病进展和心功能损害,但Fan等[24]报道,精氨酸抗利尿激素通过NF-κB介导的iNOS基因表达上调增加了NO的生成,改善心肌纤维化。

3.6 NF-κB与心力衰竭的关系

NF-κB与心力衰竭进程中的多种病理生理过程有关,心力衰竭患者心肌中NF-κB被IKKβ等激活,NF-κB通路介导的炎症反应及NF-κB相关的基因表达与心肌肥厚和心力衰竭进展密切相关。外周血中NF-κB活性及其调控基因表达在心力衰竭早期即增高且与年龄、性别无关,但在心脏病恶病质患者外周血中NF-κB活性降低[25]。心力衰竭患者外周血中NF-κB活性与3个因素有关:氧耗峰值、外周血腺细胞含量和血清CRP,恶病质患者外周血NF-κB活性降低可能与患者免疫力降低和腺细胞减少有关。ATTG1/ATTG1基因型的出现导致编码抑制分子P50亚基的NF-κB1基因活力下降,NF-κB活化增强,因而ATTG1/ATTG1基因型个体心力衰竭的发病率相应增高[26]。

间接或直接抑制NF-κB通路,如敲除P50亚基和封闭IKK,均可在心力衰竭的干预中收到较好效果,降低外周血腺细胞活性和数量也可能降低NF-κB活性。多种药物如奈必洛尔等对心力衰竭大鼠的保护作用,亦是通过降低NF-κB活性、增加NO合成、减少ROS和促炎因子的释放,进而减少细胞凋亡和心肌消耗来发挥作用。热休克蛋白(heat shock protein,HSP)是一类在应激和损伤中发挥保护作用的蛋白质分子,心力衰竭时激活的NF-κB诱导HSP60水平显著升高[27],发挥心脏保护作用,虽然这种保护作用能否对抗心力衰竭进程的直接损伤目前尚不明确,但毋庸置疑,NF-κB在心力衰竭治疗中扮演着关键角色。

3.7 NF-κB与心脏外科损伤的关系

心脏手术本身的创伤往往引发炎症和氧化应激,随后的病理改变导致了术中和术后的并发症。NF-κB调控的组织因子(tissue factor,TF)、CD62E和VCAM-1等分子是炎症反应和血栓形成的关键分子,血管损伤后早期的炎症反应加快了内膜增生,这些都导致了支架植入后的血管腔再狭窄[28]。猪实验证明,NF-κB参与了心肺转流术和深低温停循环术后的缺血再灌注损伤所致的心肺功能损害[29],心脏移植往往伴随着氧化应激和再灌注损伤,NF-κB亦参与其病变。

匹格列酮[28]可通过抑制NF-κB通路而改善血管腔再狭窄,封锁NF-κB亦可改善支架植入后新生

内膜形成。缓激肽可通过调节 NF-κB 转位等途径减少心肺转流术所致的心肌细胞凋亡而发挥心脏保护作用[30]。通过 SN50 抑制 NF-κB 活化和转位亦有相同效果[29]。抗氧化治疗可改善心脏移植术中的病理损害，亦与抗氧化治疗抑制了 NF-κB 和 iNOS 活性有关。通过 NF-κB 途径可减小炎症反应和氧化应激引发的心脏损伤，这也为心脏手术并发病变的预防和治疗提供了重要途径。

【参考文献】

[1] Van der Heiden K, Cuhlmann S, Luong le A, et al. Role of nuclear factor kappaB in cardiovascular health and disease [J]. Clin Sci (Lond), 2010, 118(10): 593 - 605.

[2] Keller SH, Platoshyn O, Yuan JX. Long QT syndrome-associated I593R mutation in HERG potass-ium channel activates ER stress pathways [J]. Cell Biochem Biophys, 2005, 43(3): 365 - 377.

[3] Shang LL, Sanyal S, Pfahnl AE, et al. NF-κB-dependent transcriptional regulation of the cardiac scn5a sodium channel by angiotensin Ⅱ [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2008, 294(1): C372 - C379.

[4] Wang KY, Tanimoto A, Sasaguri Y. Extracellular matrix and atherosclerosis [J]. J UOEH, 2010, 32(2): 195 - 203.

[5] Zhao LL, Chen HJ, Chen JZ, et al. Losartan reduced connexin43 expression in left ventricular myocardium of spontaneously hypertensive rats [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2008, 9(6): 448 - 454.

[6] Agarwal D, Haque M, Sriramula S, et al. Role of proinflammatory cytokines and redox homeostasis in exercise-induced delayed progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats [J]. Hypertension, 2009, 54(6): 1393 - 1400.

[7] Jadhav A, Ndisang JF. Heme arginate suppresses cardiac lesions and hypertrophy in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2009, 234(7): 764 - 778.

[8] Ogata T, Miyauchi T, Sakai S, et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats is ameliorated by the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate, partly by suppressing inflammatory responses associated with the nuclear factor-kappa-B pathway [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(8): 1481 - 1488.

[9] Wolfrum S, Teupser D, Tan M, et al. The protective effect of A20 on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice is associated with reduced expression of NF-κB target genes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(47): 18601 - 18606.

[10] Wang TM, Chen CJ, Lee TS, et al. Docosahexaenoic acid attenuates VCAM-1 expression and NF-κB activation in TNF-α-treated human aortic endothe-lial cells [J]. J Nutr Biochem, 2011, 22(2): 187 - 194.

[11] Huang D, Yang CZ, Yao L, et al. Activation and overexpression of PARP-1 in circulating mononuclear cells promote TNF-alpha and IL-6 expression in patients with unstable angina [J]. Arch Med Res, 2008, 39(8): 775 - 784.

[12] Schäfers M, Schober O, Hermann S. Matrix-metallo-proteinases as imaging targets for inflammatory activity in atherosclerotic plaques [J]. J Nucl Med, 2010, 51(5): 663 - 666.

[13] Li Q, Guo Y, Ou Q, et al. Gene transfer of inducible nitric oxide synthase affords cardioprotection by upregu-lating heme oxygenase-1 via a nuclear factor-κB-dependent pathway [J]. Circulation, 2009, 120(13): 1222 - 1230.

[14] Ozaki K, Sato H, Inoue K, et al. SNPs in BRAP associated with risk of myocardial infarction in Asian populations [J]. Nat Genet, 2009, 41(3): 329 - 333.

[15] Choi H, Kim SH, Chun YS, et al. *In vivo* hyperoxic preconditioning prevents myocardial infarction by expressing bcl-2 [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2006, 231(4): 463 - 472.

[16] Zhuang XF, Yin CQ, Wang HY, et al. Distinctive effects of carvedilol in the non-infarct zone: remodelling of the ligated rat heart linked to oxidative stress [J]. J Int Med Res, 2009, 37(5): 1354 - 1364.

[17] Chandrasekar B, Smith JB, Freeman GL. Ischemia-reperfusion of rat myocardium activates nuclear factor-κB and induces neutrophil infiltration via lipopolysaccharide-induced CXC chemokine [J]. Circulation, 2001, 103(13): 2296 - 2302.

[18] Yeh CH, Chen TP, Wang YC, et al. HO-1 activation can attenuate cardiomyocytic apoptosis via inhibition of NF-κB and AP-1 translocation following cardiac global

ischemia and reperfusion [J]. J Surg Res, 2009,155(1): 147-156.

[19] Guo J, Jie W, Kuang D, et al. Ischaemia/reperfusion induced cardiac stem cell homing to the injured myocardium by stimulating stem cell factor expression via NF-κB pathway [J]. Int J Exp Pathol,2009,90(3): 355-364.

[20] Zhou B, Rao L, Peng Y, et al. Functional polymorphism of the NFKB1 gene promoter is related to the risk of dilated cardiomyopathy [J]. BMC Med Genet,2009, 10: 47.

[21] Banerjee SK, McGaffin KR, Huang XN, et al. Activation of cardiac hypertrophic signaling pathways in a transgenic mouse with the human PRKAG2 Thr400Asn mutation [J]. Biochim Biophys Acta, 2010,1802(2): 284-291.

[22] Du J, An J, Wei N, et al. Increased resistance to LPS-induced myocardial dysfunction in the Brown Norway rats versus Dahl S rats: roles of inflammatory cytokines and nuclear factor κB pathway [J]. Shock, 2010,33(3): 332-336.

[23] Ding Y, Qiu L, Zhao G, et al. Influence of cinnamaldehyde on viral myocarditis in mice [J]. Am J Med Sci,2010,340(2): 114-120.

[24] Fan YH, Zhao LY, Zheng QS, et al. Arginine vasopressin increases iNOS-NO system activity in cardiac fibroblasts through NF-κB activation and its relation with myocardial fibrosis [J]. Life Sci,2007,81(4): 327-335.

[25] Siednienko J, Jankowska EA, Banasiak W, et al. Nuclear factor-κB activity in peripheral blood mononuclear cells in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure [J]. Int J Cardiol,2007,122(2): 111-116.

[26] Santos DG, Resende MF, Mill JG, et al. Nuclear Factor(NF)κB polymorphism is associated with heart function in patients with heart failure [J]. BMC Med Genet,2010,11: 89.

[27] Wang Y, Chen L, Hagiwara N, et al. Regulation of heat shock protein 60 and 72 expression in the failing heart [J]. J Mol Cell Cardiol,2010, 48(2): 360-366.

[28] Kasai T, Miyauchi K, Yokoyama T, et al. Pioglitazone attenuates neointimal thickening via suppression of the early inflammatory response in a porcine coronary after stenting [J]. Atherosclerosis, 2008, 197(2): 612-619.

[29] Duffy JY, McLean KM, Lyons JM, et al. Modulation of nuclear factor-κB improves cardiac dysfunction associated with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest [J]. Crit Care Med,2009, 37(2): 577-583.

[30] Yeh CH, Chen TP, Wang YC, et al. Cardiomyocytic apoptosis limited by bradykinin via restoration of nitric oxide after cardioplegic arrest [J]. J Surg Res, 2010, 163(1): e1-9.

(上接第118页)

[21] Maiuri MC, Le Toumelin G, Criollo A, et al. Functional and physical interaction between Bcl-X(L) and a BH3-like domain in Beclin-1 [J]. EMBO J, 2007,26(10): 2527-2539.

[22] Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis [J]. Cancer Cell, 2006,10: 51-64.

[23] Koneri K, Goi T, Hirono Y, et al. Beclin 1 gene inhibits tumor growth in colon cancer cell lines [J]. Anticancer Res, 2007,27: 1453-1457.

[24] Qu X, Yu J, Bhagat G, Furuya N, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene [J]. Clin Invest, 2003, 112: 1809-1820.

[25] 杨晓亮,王坚.自噬调节与肿瘤治疗[J].海南医学, 2011,22(3): 139-141.

[26] Apetoh L, Ghriringhelli F, Tesniere A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anti-cancer chemotherapy and radiotherapy [J]. Nat Med, 2007,13(9): 1050-1059.