

综上所述,可以得出结论,乳腺癌肝转移患者采用射频消融治疗可获得与手术切除治疗相近的疗效,且具有手术时间短、术后并发症发生率低、术后住院时间短的优势,可作为乳腺癌肝转移的治疗方法。

参考文献

- 1 郑莹,吴春晓,张敏璐,等. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 8: 561 - 569
- 2 Dittmar Y, Altendorf - Hofmann A, Schüle S, *et al.* Liver resection in selected patients with metastatic breast cancer: a single - centre analysis and review of literature [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(8): 1317 - 1325
- 3 Chua TC, Saxena A, Liauw W, *et al.* Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(15): 2282 - 2290
- 4 Ruiterkamp J, Ernst MF. The role of surgery in metastatic breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(3): S6 - 22
- 5 Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta - analysis of sur-

- vival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma [J]. Br J Surg, 2011, 98(9): 1210 - 1224
- 6 Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, *et al.* Thermal ablation therapies in patients with breast cancer liver metastases: a review [J]. Eur Radiol, 2013, 23(3): 797 - 804
- 7 Weis S, Franke A, M? ssner J, *et al.* Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 12: CD003046
- 8 Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, *et al.* Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an international expert panel [J]. Cancer, 2010, 116(5): 1184 - 1191
- 9 Ahmed M, Brace CL, Lee FT Jr, *et al.* Principles of and advances in percutaneous ablation [J]. Radiology, 2011, 258(2): 351 - 369
- 10 刘瑞磊,张鹏,张艳玲,等. 射频消融和手术切除治疗乳腺癌肝转移疗效比较[J/CD]. 中华肝脏外科手术学: 电子版, 2015, 4(5): 297 - 300

(收稿日期: 2016 - 04 - 07)

(修回日期: 2016 - 04 - 18)

硼替佐米对人脐动脉血管平滑肌细胞 NF - κ B 的影响

魏会丽 王 莹 孙瑞红

摘 要 **目的** 研究不同浓度硼替佐米对人脐动脉血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC) NF - κ B 表达及活性的影响。**方法** 实验分组: ①对照组: 常规培养的血管平滑肌细胞; ②4nmol/L 硼替佐米组; ③10nmol/L 硼替佐米组; ④40nmol/L 硼替佐米组。以贴壁法培养人脐动脉 VSMC, 将培养的 4 ~ 6 代细胞种于培养皿中, 在培养液中加入上述不同浓度的硼替佐米处理 48h, 并确定 VSMC 的最佳状态, 用免疫印记(Western blot)法检测细胞中 NF - κ B 总蛋白表达水平; 采用 EMSA 法检测细胞核中 NF - κ B 的活性。**结果** 对照组、4nmol/L 硼替佐米组、10nmol/L 硼替佐米组和 40nmol/L 硼替佐米组的血管平滑肌细胞中 NF - κ B 蛋白水平分别为 0.554 ± 0.012 , 0.475 ± 0.030 , 0.377 ± 0.044 , 0.216 ± 0.026 , 与对照组相比, 4nmol/L 硼替佐米组的 NF - κ B 蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$), 而 10nmol/L 硼替佐米组和 40nmol/L 硼替佐米组的 NF - κ B 蛋白表达水平均较对照组明显降低 ($P < 0.01$)。EMSA 法检测的结果显示随着硼替佐米浓度的增加, NF - κ B 在核内的活性呈下降趋势。**结论** 硼替佐米能够抑制 NF - κ B 蛋白的表达及活性, 且呈剂量依赖性。

关键词 泛素蛋白酶体系统 硼替佐米 血管平滑肌细胞 NF - κ B 炎症反应

中图分类号 R363

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.018

Effects of Bortezomib on NF - κ B of Human Umbilical Artery Vascular Smooth Muscle Cells. Wei Huili, Wang Ying, Sun Ruihong. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China

Abstract Objective To study the effects of different concentrations of ubiquitin proteasome inhibitor bortezomib on NF kappa B expression and activity of human umbilical artery vascular smooth muscle cells. **Methods** Experimental groups were as following: (1) control group: conventional cultured vascular smooth muscle cells; (2) 4nmol/L bortezomib group; (3) 10nmol/L bortezomib group; (4) 40nmol/L bortezomib. Adherent cultured human umbilical artery VSMC and cultured 4 - 6th generation cells were seeded in culture dishes. Cells were treated with different concentrations of bortezomib for 48 hours to determine the best state of VSMC. We used

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目(H201306); 黑龙江省科研计划项目(201602)

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通讯作者: 孙瑞红, 电子信箱: sunruihong119@163.com

immunoblot (western blot) to detect in cells the total protein levels of NF- κ B and EMSA to analyze nucleus NF- κ B activity. **Results** In the control group, 4 nmol/L bortezomib group, 10nmol/L bortezomib group and 40nmol/L bortezomib group of vascular smooth muscle cells NF- κ B protein levels were 0.554 ± 0.012 , 0.475 ± 0.030 , 0.377 ± 0.044 and 0.216 ± 0.026 , respectively. Compared with the control group, the NF- κ B protein levels in the 4nmol/L bortezomib group decreased ($P < 0.05$), while in both 10nmol/L bortezomib group and 40nmol/L bortezomib group, the NF- κ B protein levels were significantly lower than in the control group ($P < 0.01$). EMSA assay results showed that with the increase of the concentration of bortezomib, NF- κ B in the nucleus activity gradually decreased.

Conclusion Bortezomib can inhibit the expression and activity of NF- κ B protein in a dose-dependent manner.

Key words Ubiquitin-proteasome system; Bortezomib; Vascular smooth muscle cells; NF- κ B; Inflammation

炎症反应贯穿动脉粥样硬化形成和发展的每个阶段,且炎症机制还与动脉粥样硬化的多种并发症的产生存在密切关系。血管平滑肌细胞为血管壁的重要组成部分,血管平滑肌细胞的炎症可诱导平滑肌细胞的增殖与迁移,最终导致血管动脉粥样硬化病变和血管外科手术后再狭窄等问题。核转录因子(nuclear factor kappa B, NF- κ B)为炎症反应的主要调控因子,调节参与动脉粥样硬化的多种基因的表达,也可调节多种促炎因子、黏附分子和趋化因子等的表达。NF- κ B 通过调控与炎症反应有关的细胞因子和炎症介质的基因转录,参与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的产生与发展^[1]。

泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)在选择性降解生物体内蛋白质、调节细胞内蛋白水平过程中发挥着重要作用。最近研究发现,UPS 参与机体内许多生理过程,如抗原递呈、炎症反应、转录调控和凋亡等。泛素-蛋白酶体抑制剂可通过抑制 NF- κ B 的激活,抑制血管平滑肌的炎症反应,从而预防动脉粥样硬化的发生及发展。硼替佐米为首个进入临床且近年研究较多的泛素-蛋白酶体抑制剂。本实验通过探讨硼替佐米对人脐动脉血管平滑肌细胞 NF- κ B 蛋白的表达及活性的影响,为动脉粥样硬化的防治提供新的靶点。

材料与方法

1. 实验细胞及实验试剂:人脐动脉平滑肌细胞购自美国 sciencell 公司,本实验选用第 4~6 代细胞用于实验。平滑肌细胞专用培养基(产品编号:15261):液体,500 毫升/瓶,购自美国 sciencell 公司。硼替佐米(产品编号:S1013):液体,1 毫升/瓶,购自美国 Selleck 生物科技有限公司。PBS 缓冲液(pH 7.2~7.6)(产品编号:09B16B30):粉剂,2000 毫升/包,购自中国博士德生物工程有限公司。细胞计数试剂盒 8(CCK8)(产品编号:ET758):5 毫升/瓶,液体,购自日本同仁化学研究所。NF- κ B 抗体:鼠抗人 p-NF- κ B p65(稀释比例 1:500,货号:sc-

8008)、鼠抗 β -actin 单克隆抗体(稀释比例 1:2000,货号:sc-47778)均购自美国加利福尼亚州 Santa Cruz Biotechnology(圣克鲁斯生物技术公司),BCA 蛋白定量试剂盒购自北京赛诺博生物技术公司,细胞核蛋白提取物试剂盒 KGP150 购自江苏凯基生物技术公司,EMSA 试剂盒(货号:89880)购自北京赛默飞公司。

2. 实验方法:(1)人脐动脉 VSMC 传代培养:将人脐动脉 VSMC 放于含 10% 胎牛血清的平滑肌细胞专用培养基中,置于 37℃、5% CO₂ 恒温培养箱中培养,每 2 天换液 1 次。倒置显微镜下观察细胞长成致密单层,PBS 液冲洗后,加入 1ml 0.25% 胰蛋白酶消化液,37℃ 消化 1~2min 后肉眼可见瓶底析出细小颗粒,倒置显微镜下可见到平滑肌细胞回缩变圆,且轻轻晃动培养瓶细胞便脱离培养瓶壁时,立即加入含 10% 胎牛血清的平滑肌细胞专用培养基终止消化,用无菌吸管轻轻吹打细胞悬液,使细胞分散均匀,将悬液吸入 15ml 离心管中,平衡后 1000r/min 离心 3~5min,弃去上清液,加入含 10% 胎牛血清的平滑肌细胞专用培养基制成细胞悬液,按 1:3 比例进行传代,每 2 天换液 1 次,待长成致密单层可再次传代,取 4~6 代 VSMC 用于实验。(2)实验分组:通过 CCK-8 细胞增殖实验,具体操作按照细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)说明及之前文章所述方法进行,确定硼替佐米对细胞活力的影响,选择合适的药物浓度,根据上述实验结果进行分组^[2]。消化收集细胞,接种于培养皿中,将实验共分为 4 组:①对照组:用含 10% 胎牛血清的平滑肌细胞专用培养基孵育 VSMC 72h;②4nmol/L 硼替佐米组:用含 10% 胎牛血清的平滑肌细胞专用培养基培养 VSMC 24h 后,再加入浓度为 4nmol/L 硼替佐米继续孵育 VSMC 48h;③10nmol/L 硼替佐米组:用含 10% 胎牛血清的平滑肌细胞专用培养基培养 VSMC 24h 后,再加入浓度为 10nmol/L 硼替佐米继续孵育 VSMC 48h;④40nmol/L 硼替佐米组:用含 10% 胎牛血清的平滑肌

细胞专用培养基培养 VSMC 24h 后,再加入浓度为 40nmol/L 硼替佐米继续孵育 VSMC 48h。(3)蛋白质印迹 (Western blot) 法检测 NF- κ B 蛋白含量:用 Western blot 法检测血管平滑肌细胞中 NF- κ B p65 蛋白表达水平,其方法如文章中所述,用不同浓度的硼替佐米 (0、4、10、40nmol/L) 处理细胞后收集细胞并按照步骤提取蛋白质^[2,3]。使用 BCA 蛋白质定量试剂盒检测蛋白质浓度,严格按照试剂盒说明进行操作。然后进行电泳、电转、剪膜,之后加入相应的一抗、以辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的 IgG 二抗 (稀释比例:1:2000, Santa Cruz 公司, 美国) 进行孵育,最后将蛋白质条带通过 ECL 化学发光成像,用 X 线胶片曝光对条带进行显影,定影,以 β -actin 为内参照进行定量分析。(4)凝胶迁移滞留实验 (electrophoretic mobility shift assay, EMSA) 检测 NF- κ B 的 DNA 结合活性:细胞处理后按照文章所提的方法收集细胞、提取细胞核蛋白^[3]。严格按照 EMSA 试剂盒的说明 (北京 Thermo 公司) 进行操作,通过加入生物素标记的寡核苷酸的 NF- κ B 生物探针 (5'AGTTGAGGGG ACTTTCCCA GGC-3')、NF- κ B 核蛋白、TBE 缓冲液 [含 0.25 $\times$ 三羟甲基氨基甲烷 (Tris)/硼酸盐 (borate)/乙二胺四乙酸 (EDTA) 即 TBE 缓冲液] 等进行反应,然后在 6% 聚丙烯酰胺凝胶中电泳探针被分离,经过转印、紫外线交联、抗体孵育等步骤,具有结合活性的转录因子被分离,由于与蛋白质结合的探针与未结合的自由探针相比,电泳速度较慢,故形成滞后条带,最后通过显影、定影得出直观的图像。

3. 图像分析:将胶片进行扫描,用 Image J 图像分析软件分析目标条带的分子质量和净吸光度,以目的蛋白的灰度值与 β -actin 的灰度值的比值即相对灰度值表示血管平滑肌细胞中 NF- κ B 蛋白表达水平,比值越大则蛋白表达水平越高。通过 EMSA 法得出的结果可直观分析细胞核内 NF- κ B 的活性。

4. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 软件来处理相关的数据,得到的数据用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 的方式来表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 硼替佐米对血管平滑肌细胞中 NF- κ B 表达的影响:取 4~6 代人脐动脉平滑肌细胞培养 24h 后加入不同浓度硼替佐米 (0、4、10、40nmol/L) 继续孵育 48h,提取孵育的上述细胞蛋白,以 Western blot 法

检测 NF- κ B 蛋白的表达水平,其结果分别为 0.554 ± 0.012 、 0.475 ± 0.030 、 0.377 ± 0.044 和 0.216 ± 0.026 。与对照组比较,4nmol/L 硼替佐米组的 NF- κ B 蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$),而 10nmol/L 硼替佐米组和 40nmol/L 硼替佐米组的 NF- κ B 蛋白表达水平均较对照组明显降低 ($P < 0.01$),且随着硼替佐米浓度的增加,NF- κ B 蛋白表达呈下降趋势,提示硼替佐米的作用呈剂量依赖性。每组样本重复 3 次 (表 1、图 1、图 2)。

表 1 硼替佐米对 VSMC 中 NF- κ B 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量	NF- κ B/ β -actin
对照组	0nmol/L	0.554 ± 0.012
4nmol/L 硼替佐米组	4nmol/L	$0.475 \pm 0.030^*$
10nmol/L 硼替佐米组	10nmol/L	$0.377 \pm 0.044^{**}$
40nmol/L 硼替佐米组	40nmol/L	$0.216 \pm 0.026^{**}$

与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

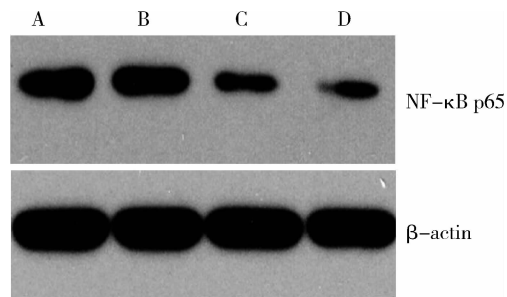


图 1 硼替佐米对血管平滑肌细胞中 NF- κ B 表达的影响

A. 对照组;B. 硼替佐米 4nmol/L 组;C. 硼替佐米 10nmol/L 组;
D. 硼替佐米 40nmol/L 组

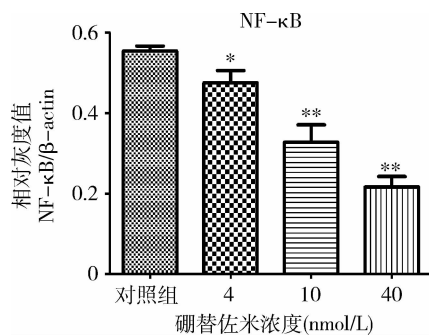


图 2 硼替佐米对血管平滑肌细胞中 NF- κ B 表达的影响

与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2. 硼替佐米对血管平滑肌细胞中 NF- κ B 活性的影响:取 4~6 代人脐动脉平滑肌细胞培养 24h 后加入不同浓度硼替佐米 (0、4、10、40nmol/L) 继续孵育 48h,提取孵育的上述细胞核蛋白,以 EMSA 法检测细胞核内 NF- κ B 与 DNA 的结合活性。与对照组

比较,4nmol/L 硼替佐米组、10nmol/L 硼替佐米组和 40nmol/L 硼替佐米组,NF- κ B 与 DNA 的结合活性均降低,且该作用呈剂量依赖性(图 3)。

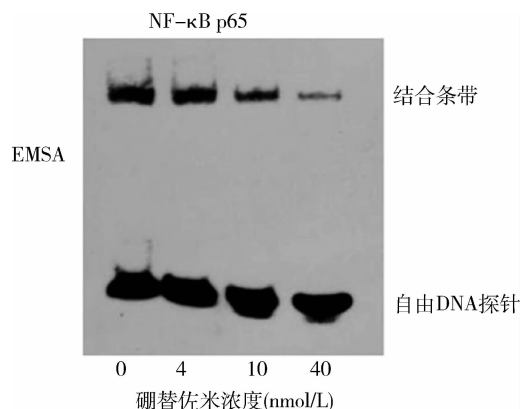


图 3 硼替佐米对血管平滑肌细胞核内 NF- κ B 与 DNA 结合活性的影响

讨 论

随着人们生活水平的提高,动脉粥样硬化的发生率有逐年上升的趋势,是缺血性心脑血管病的主要病理基础,对人类的威胁很大,其发病原因是多因素多途径相互作用的结果。动脉粥样硬化是与炎症相关的复杂的病理过程,其发病机制尚不完全清楚。

自从 1999 年 Ross 等提出了动脉粥样硬化的“损伤反应”学说后,随之而来的大量的研究证实 AS 是一种血管损伤后的炎症过程。炎症病变是动脉粥样硬化的特点,慢性炎症不仅参与斑块的形成,也与其并发症密切相关,如斑块破裂、血栓形成。NF- κ B 作为炎症反应的关键性调控因子,从 AS 最早阶段如脂质修饰,白细胞趋化、黏附,单核细胞分化,形成泡沫细胞及炎症细胞因子的表达,到后期阶段细胞死亡、血管平滑肌细胞增殖、迁移及凋亡,以及纤维帽形成,均有 NF- κ B 的参与^[4]。因而可通过阻断 NF- κ B 的激活途径中的各个环节来防治 AS 的形成。

NF- κ B 是一种核蛋白因子,最早发现于 B 细胞核的提取物中,NF- κ B 基本上存在于所有细胞类型中。NF- κ B 的活化形式只存在于细胞核提取物中,在细胞质中 NF- κ B 与其抑制蛋白(inhibitory κ B, I κ B)结合,以稳定地无活性形式存在^[5]。当细胞静息时,抑制蛋白 I κ B 单体与 NF- κ B 的 p65 亚基结合在一起,掩盖了 p50 蛋白的核转位信号,此时与 I κ B 结合的 NF- κ B 在细胞质中以失活形式存在,不能调控基因转录。当细胞受到来自细胞外的各种刺激时,

I κ B 激酶被激活,I κ B 蛋白先是被磷酸化及泛素化,最后被降解,从而使 NF- κ B 二聚体快速与其解离并被释放,进而 NF- κ B 易位至细胞核,指导 cAMP 反应元件的结合蛋白(CREB)和结合蛋白的基因转录^[6,7]。在这一信号级联系统的最后 1 步,磷酸化及泛素化的 I- κ Bs 仍与细胞质内的 NF- κ B 结合在一起,然后 I- κ Bs 被 26S 蛋白酶体降解。这一过程会露出核定位序列(nuclear localization signal, NLS),从而使游离激活的 NF- κ B 有机会通过 NLS 易位至细胞核内,与目的基因特异位点结合,启动目的基因的转录^[8]。

泛素蛋白酶体抑制剂硼替佐米是一种针对 UPS 的特异性抑制剂,本实验采用贴壁法培养人脐动脉 VSMC,应用不同浓度(0、4、10、40nmol/L)硼替佐米对人脐动脉 VSMC 进行处理,并采用 Western blot 法检测人脐动脉 VSMC 的中 NF- κ B 蛋白表达水平,采用 EMSA 法检测细胞核内 NF- κ B 与 DNA 的结合活性,实验结果表明,随着浓度的增加,细胞中 NF- κ B 蛋白表达量减少,细胞核内有活性的 NF- κ B 减少。其作用机制可能是硼替佐米使 UPS 受到抑制,阻断 I- κ B 的降解过程,抑制了 NF- κ B 的活化,从而起到抗炎、免疫作用。Wilck 等^[9]证实在 LDLR-/- 鼠的 AS 病变早期应用低剂量的蛋白酶体抑制剂硼替佐米可减慢 AS 的发展,这主要是通过抑制氧化应激及炎症反应过程,同时也进一步证实 UPS 参与动脉粥样硬化形成和发展的病理生理过程。在 1 项对雄性 SD 大鼠的研究中证实,通过泛素蛋白酶体抑制剂硼替佐米的联合治疗可以控制血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)诱导的高血压病,并且可减弱主动脉内的细胞增殖、活性氧的产生、炎症反应以及其他相关的主动脉的病变^[10]。而本实验通过硼替佐米对人脐动脉血管平滑肌细胞内 NF- κ B 蛋白表达及核内 NF- κ B 蛋白活性的影响,证实硼替佐米可通过上述分子机制影响炎症反应。

Hajra 等^[11]应用低密度脂蛋白基因敲除小鼠给予高脂饮食喂养后发现,在动脉粥样硬化的血管内皮细胞内可见 NF- κ B 的活化及其靶基因的表达,但是,在从未形成斑块区域的内皮细胞中有很少或没有 NF- κ B 的表达,结果表明 NF- κ B 在动脉粥样硬化斑块内的表达比在正常血管内表达量高,同时也进一步说明 NF- κ B 在动脉粥样硬化形成与发展中的关键作用。Beñat 等^[12]证实在 APOE-/- 的动脉粥样硬化鼠中,应用 NF- κ B 抑制剂后可见在动脉粥样硬

化斑块中炎性细胞如巨噬细胞聚集减少,斑块稳定性增高,抑制动脉粥样硬化斑块的发展。

在前期笔者对 19 例死于脑梗死的患者大脑中动脉 AS 斑块稳定性进行了研究,其结果表明 NF- κ B 和泛素聚合物在不稳定斑块中的表达水平高于在稳定斑块中的表达水平,后者又高于无斑块的正常动脉的表达水平,且 NF- κ B 和泛素聚合物二者的表达水平呈正相关,这表明 UPS 和 NF- κ B 可能在 AS 形成及破坏斑块稳定性中发挥了作用。本实验意在揭示是否可通过蛋白酶体抑制剂抑制蛋白酶体活性,减少 NF- κ B 的表达,且蛋白酶体抑制剂可通过减少 I κ B 降解,阻止 NF- κ B 的释放,从而导致进入细胞核内的 NF- κ B 减少, NF- κ B 活性降低。

本实验结果显示通过应用硼替佐米可抑制血管平滑肌细胞内 NF- κ B 的表达,并且抑制 NF- κ B 的活性,进一步揭示硼替佐米可能通过抑制炎症反应干预动脉粥样硬化的发生、发展。但是本实验仅局限于细胞水平,还需要进一步的动物实验和临床研究,来揭示泛素蛋白酶体抑制剂对动脉粥样硬化的影响。随着未来对蛋白酶体抑制剂和 NF- κ B 信号通路研究的进一步深入,其在疾病形成、发展过程中的作用机制将会更加明确。

参考文献

- 1 Brown J, Lin C, Duan Q, *et al.* NF- κ B directs dynamic super enhancer formation in inflammation and atherogenesis [J]. *Molecular Cell*, 2014, 56(2):219-231
- 2 Wang Y, Zhou Y, Jia G, *et al.* Shikonin suppresses tumor growth and synergizes with gemcitabine in a pancreatic cancer xenograft model: involvement of NF- κ B signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(3):322-333

(上接第 58 页)

- 13 谢竞,霍彦平,高峰,等. Mammotome 微创旋切术在乳腺导管内乳头状瘤诊治中的应用 [J]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2015, 9(1):64-66
- 14 刘松涛. 常规彩色多普勒超声与弹性成像技术在诊断乳腺肿块中的价值 [J]. *中华普外科手术学杂志:电子版*, 2015, 9(3):225-227
- 15 Kim YR, Kim HS, Kim HW. Are irregular hypoechoic breast masses on ultrasound always malignancies?: a pictorial essay [J]. *Korean J Radiol*, 2015, 16(6):1266-1275
- 16 Kobus T, Mcdannold N. Update on clinical magnetic resonance - guided focused ultrasound applications [J]. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*, 2015, 23(4):657-667
- 17 王正平,郭俏俏,黄必飞,等. 自动乳腺全容积成像技术对乳腺

- 3 Wang YW, Wang SJ, Zhou YN, *et al.* Escin augments the efficacy of gemcitabine through down-regulation of nuclear factor- κ B and nuclear factor- κ B-regulated gene products in pancreatic cancer both in vitro and in vivo [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(5):785-797
- 4 Rebecca G, Baker, Matthew S, *et al.* NF- κ B, inflammation, and metabolic disease [J]. *Cell Metabolism*, 2011, 13(1):11-22
- 5 Kim H, Kearns JD, Tergaonkar V, *et al.* A fourth I κ B protein within the NF- κ B signaling module [J]. *Cell*, 2007, 128(2):369-381
- 6 Didonato JA, Hayakawa M, Rothwarf DM, *et al.* A cytokine-responsive I κ B kinase that activates the transcription factor NF- κ B [J]. *Nature*, 2015, 388(6642):548-554
- 7 Ma C, Zuo W, Wang X, *et al.* Lapatinib inhibits the activation of NF- κ B through reducing phosphorylation of I κ B- α in breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2):812-818
- 8 Pateras I, Giaginis C, Tsigris C, *et al.* NF- κ B signaling at the crossroads of inflammation and atherogenesis: searching for new therapeutic links [J]. *Exp Opin Ther Targets*, 2014, 18(9):1089-1101
- 9 Wilck N, Fechner M, Dreger H, *et al.* Attenuation of Early Atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by proteasome inhibition [J]. *Arterioscl Thromb Vascular Biol*, 2012, 32(6):1418-1426
- 10 Li S, Wang X, Li Y, *et al.* Bortezomib, a proteasome inhibitor, attenuates angiotensin II-induced hypertension and aortic remodeling in rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e78564
- 11 Hajra L, Evans AI, Chen M, *et al.* The NF- κ B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic lesion formation [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, 97(16):9052-9057
- 12 Beñat M, Carlota R, Ainhoa O, *et al.* Peptide inhibitor of NF- κ B translocation ameliorates experimental atherosclerosis [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(5):1910-1921

(收稿日期:2016-05-11)

(修回日期:2016-05-23)

肿块大小的评估 [J]. *中华医学超声杂志:电子版*, 2015, 12(6):484-487

- 18 Lanza E, Palussiere J, Buy X, *et al.* Percutaneous image-guided cryoablation of breast cancer: a systematic review [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(11):1652-1657, e1651
- 19 杨倩,朱庆莉,姜玉新,等. 乳腺原发性鳞状细胞癌的临床、病理及超声特征 [J]. *中华医学超声杂志:电子版*, 2015, 12(05):408-412
- 20 Sosin M, Pulcrano M, Feldman ED, *et al.* Giant juvenile fibroadenoma: a systematic review with diagnostic and treatment recommendations [J]. *Gland Surg*, 2015, 4(4):312-321

(收稿日期:2015-12-27)

(修回日期:2016-01-25)