

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.06.009

姜黄素通过影响 NF- $\kappa$ B 信号通路促进肺癌细胞的放射敏感性

李晓波,徐芳

(山东省滕州市枣庄科技职业学院医学系 277500)

**[摘要]** **目的** 探讨姜黄素联合放射治疗对肺癌 NCI-H460 细胞的活性及肺癌小鼠放射敏感性的影响。**方法** 把肺癌 NCI-H460 细胞分为 4 组:空白对照组、姜黄素组、 $\gamma$  射线组及  $\gamma$  射线照射与姜黄素的联合组;然后对各组分别应用噻唑蓝(MTT)检测细胞增殖,Annexin-V/PI 染色法检测细胞周期分布及凋亡,Western blot 检测凋亡相关蛋白 Bcl-2 及 Bax 的表达,RT-PCR 检测核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)基因表达情况。另外,建立小鼠肺癌模型同样分为对应的 4 组,姜黄素按照 1 mg/kg 经尾静脉注射于小鼠,肿瘤局部进行剂量为 5 Gy 射线照射,处理 28 d 后,比较不同处理组小鼠瘤体体积。**结果** 与空白对照组、姜黄素组和  $\gamma$  射线组比较,联合组 NCI-H460 增殖率明显降低( $P < 0.05$ ),凋亡率明显增加( $P < 0.05$ ),抑凋亡蛋白 Bcl-2 表达明显降低( $P < 0.05$ ),促凋亡蛋白 Bax 表达明显增高( $P < 0.05$ ),NF- $\kappa$ B mRNA 表达明显降低( $P < 0.05$ ),并且肿瘤的体积有明显减少( $P < 0.05$ )。**结论** 姜黄素可通过抑制  $\gamma$  射线处理条件下 NF- $\kappa$ B 的表达并促进细胞的 G2/M 期阻滞来增强肺癌 NCI-H460 细胞对  $\gamma$  射线的敏感性。

**[关键词]** 姜黄素;  $\gamma$  射线;细胞增殖;NF- $\kappa$ B;辐射耐受性**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)06-0749-03Curcumin induce the radiosensitivity of human lung carcinoma NCI-H460 cells through the NF- $\kappa$ B pathway

Li Xiaobo, Xu Fang

(Department of Meolicme, Vocational College of Science and Technology, Tengzhou, Shandong 277500, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the combination effect of curcumin and  $\gamma$  ray on the activity of human lung carcinoma NCI-H460 cells and explore the sensitization of curcumin to  $\gamma$  ray. **Methods** The NCI-H460 cells proliferation were detected by MTT, the cell cycle and apoptosis by flow cytometry. The expression of Bcl-2 and Bax were detected by Western Blot and the NF- $\kappa$ B gene expression by RT-PCR. In addition, the mice model of lung cancer was randomly divided into 4 groups: control group, curcumin group,  $\gamma$  ray group and combination group. After 28 days, the tumor volume was measured. **Results** The proliferation and cell cycle of NCI-H460 cells were inhibited and the apoptosis was increased in combination group. In addition, compared with curcumin group or  $\gamma$  ray group, the expression of Bcl-2 was inhibited, but the expression of Bax was increased and the mRNA expression of NF- $\kappa$ B was inhibited in combination group (all  $P < 0.05$ ). Also in combination group the tumor volume was significantly inhibited compared with curcumin group or  $\gamma$  ray group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Curcumin might induce the radiosensitivity of Human Lung Carcinoma NCI-H460 cells through the pathway.

**[Key words]** curcumin;  $\gamma$  ray; cell proliferation; NF- $\kappa$ B; radiation tolerance

目前我国约有 70% 以上的肿瘤患者需要放疗,并且对于许多肿瘤患者而言,放疗是可用的治疗方法之一<sup>[1]</sup>。但肿瘤患者往往在放疗过程中出现抵抗,从而导致治疗效果不理想<sup>[2-3]</sup>。因此,如何提高肺癌的放疗敏感性,改善患者生活质量是目前急需解决的问题。

姜黄素(curcumin)是我国传统中药姜黄的主要活性成分。其主要成分包括多种调控生长因子,趋化因子及转录因子等,因此具有抗炎、抗氧化、抗凝、降血脂等多方面生物功能<sup>[4]</sup>。研究显示,姜黄素可抑制体内、外肿瘤细胞的生长,是一种具有良好应用前景的抗癌新药<sup>[5]</sup>。体外研究发现,姜黄素通过抑制(NF- $\kappa$ B)信号通路增强肿瘤细胞的放射敏感性<sup>[6-8]</sup>。但姜黄素能否增强肺癌的放疗敏感性,目前还不清楚。本研究选用肺癌 NCI-H460 细胞系为研究对象,研究姜黄素对肺癌 NCI-H460 细胞放疗敏感性的影响,为探索肺癌治疗的新途径提供实验依据和理论基础。

## 1 材料与方法

## 1.1 实验材料

**1.1.1 实验动物来源** 小鼠 Lewis 肺癌瘤系,购自北京协和细胞资源中心。C57BL/6 纯系小鼠,雄性,鼠龄 4~6 周,体

量 16~22 kg,购自北京大学第一医院实验动物中心。

**1.1.2 实验试剂和仪器** 姜黄素(上海同田生物技术公司),RPMI-1640 培养基,胎牛血清(FBS)、胰蛋白酶(美国 Gibco 公司),二甲基亚砜(DMSO,天津市天力化学试剂有限公司),青霉素钠和链霉素(华北制药有限责任公司),噻唑蓝(MTT,美国 Sigma 公司),二乙基亚硝胺(天津化学试剂研究所),Trizol(美国 Invitrogen 公司),流式细胞仪(美国 BD 公司),抗体 Bcl-2、Bax(Cell Signal 公司),Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(美国 BD 公司),Spectra MR 型酶标仪(美国 Dynex 公司)。

## 1.2 方法

**1.2.1 NCI-H460 细胞的  $\gamma$  射线照射条件** 在室温下采用 60 Co  $\gamma$  射线全身一次性照射,吸收剂量率 1.701 Gy/min,一次性给予 NCI-H460 细胞 5 Gy 的吸收剂量。

**1.2.2 NCI-H460 的培养及传代** 采用含 10% 新生牛血清的 RPMI-1640 完全培养液,调整细胞密度为  $5 \times 10^5$  个/mL 接种于培养瓶中,待细胞长至 80%~90% 密度时,按比例传代。实验时取生长状况良好的对数生长期细胞,分为空白对照组、 $\gamma$  射线组(5 Gy)、姜黄素组(10  $\mu$ mol/L)和  $\gamma$  射线联合姜黄素的联合组(5 Gy 射线联合 10  $\mu$ mol/L 姜黄素)。

**1.2.3 细胞增殖实验** 采用 MTT 法检测细胞增殖。取对数生长期 NCI-H460 细胞,调整细胞浓度为  $1.0 \times 10^4$  个/mL,接种于 48 孔培养板中,按照试验分组采用  $10 \mu\text{mol/L}$  姜黄素及  $5 \text{ Gy}$   $\gamma$  射线分别处理 48 h,弃去培养基,每孔加入  $50 \mu\text{L}$  MTT, $37^\circ\text{C}$  继续培养 4 h,加  $200 \mu\text{L}$  DMSO,使甲瓖结晶完全溶解,酶标仪以参考波长  $630 \text{ nm}$ ,测量波长  $490 \text{ nm}$  处的各孔的吸光度值(A)。实验重复 3 次取平均值,计算细胞增殖活性。计算公式为细胞增殖抑制率(%)=(对照组 A 值-实验组 A 值)/对照组 A 值 $\times 100\%$ 。

**1.2.4 细胞凋亡实验** 应用 PI 和 Annexin V 染色的方法检测细胞凋亡。取对数生长期 NCI-H460 细胞,接种于 6 孔培养板中。根据分组加入  $10 \mu\text{mol/L}$  姜黄素及  $5 \text{ Gy}$   $\gamma$  射线分别处理 48 h。收集细胞及其上清液, $1000 \text{ r/min}$  离心 5 min 后弃上清液,用预冷 PBS 将沉淀细胞清洗 3 遍,然后加入  $500 \mu\text{L}$  的 Binding Buffer 悬浮细胞;加入  $5 \mu\text{L}$  Annexin V-FITC 混匀后,加入  $5 \mu\text{L}$  Propidium Iodide 混匀,室温避光反应 15 min;1 h 内流式细胞仪检测。FITC 阳性代表细胞凋亡发生,PI 阳性代表细胞死亡。

**1.2.5 细胞凋亡蛋白分析实验** 应用蛋白免疫印迹(Western blot)方法检测凋亡相关蛋白的表达。取上述收集的细胞接种于 6 孔板中,根据实验设计分组加入姜黄素及  $\gamma$  射线处理 48 h 后收集细胞。提取蛋白质,进行 15% 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白。半干转膜至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,脱脂奶粉封闭 1 h;分别加入一抗 Bcl-2(1:500)和 Bax(1:500), $4^\circ\text{C}$  摇床孵育过夜;洗膜液清洗 3 次(每次 10 min),加入二抗(1:5000)室温孵育 3 h;洗膜液清洗 3 次(每次 10 min),用 ECL 发光显色后在 X 射线洗片机(HQ 320XT)上曝光检测,采用 Quantity-One 4.6.2 软件进行图像分析,以  $\beta$ -actin 作为内参。

**1.2.6 细胞周期分析实验** 按照上述分组,取对数生长期 NCI-H460 细胞,接种于 6 孔板中,根据实验设计分组加入姜黄素及  $\gamma$  射线分别处理 48 h 后,收集细胞。用 70% 冰乙醇悬浮,吹打均匀, $4^\circ\text{C}$  放置 12 h,PBS 洗涤去乙醇,加入  $0.5 \text{ mL}$  PBS 重悬细胞,加入 RNaseA 至终浓度  $100 \mu\text{g/mL}$ , $37^\circ\text{C}$  温浴 30 min。加入 PI 至终浓度  $50 \mu\text{g/mL}$  室温孵育 30 min,采用流式细胞仪检测细胞周期。

**1.2.7 mRNA 表达水平的分析** 采用 RT-PCR 检测 NF- $\kappa\text{B}$  mRNA 表达水平,按照上述分组,取对数生长期 NCI-H460 细胞,接种于 6 孔板中,根据实验设计分组加入姜黄素及  $\gamma$  射线处理 48 h,收集细胞。采用 Trizol 法提取细胞总 mRNA,使用反转录试剂盒合成 cDNA 模板。采用 RT-PCR 分析 NF- $\kappa\text{B}$  mRNA 表达水平的变化。RT-PCR 反应条件: $94^\circ\text{C}$  5 min; $94^\circ\text{C}$  30 s, $60^\circ\text{C}$  30 s, $72^\circ\text{C}$  45 s; $72^\circ\text{C}$  8 min。产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳分离, $0.5\%$  溴化乙锭(EB)染色后,凝胶成像仪观察图像,分析各组间 mRNA 表达水平的差异。

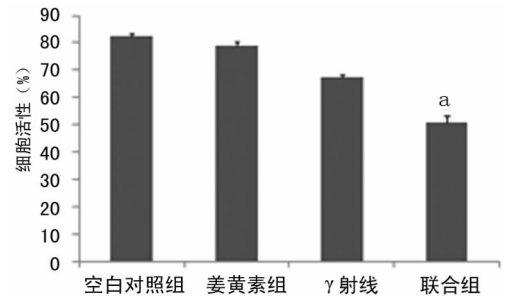
**1.2.8 C57BL/6 小鼠 Lewis 肺癌模型建立及体内给药、获取标本** 将小鼠 Lewis 肺癌瘤系制备成单细胞悬液,在小鼠右后肢皮下接种瘤细胞悬液, $1 \times 10^7$  个/只。将 40 只荷瘤小鼠随机分为 4 个组,分为空白对照组、 $\gamma$  射线组( $5 \text{ Gy}$ )、姜黄素组( $1 \text{ mg/kg}$ )和  $\gamma$  射线联合姜黄素的联合组( $5 \text{ Gy}$   $\gamma$  射线联合  $1 \text{ mg/kg}$  姜黄素)。姜黄素按照  $1 \text{ mg/kg}$  经尾静脉注射于小鼠,肿瘤局部进行照射,照射剂量为  $15 \text{ Gy}$ ,治疗后 28 d,分别将小鼠处死获取肿瘤组织,标本冻存于  $-20^\circ\text{C}$  冰箱。用游标卡尺测量各组小鼠肿瘤长径(a)及短径(b),计算肿瘤平均体积。肿瘤体积计算公式:肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )= $a \times b^2 / 2$ 。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件分析数据,计量

资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 MTT 法测定姜黄素与  $\gamma$  射线对 NCI-H460 细胞增殖的影响** 从图 1 可以看出,空白对照组 NCI-H460 细胞增殖活跃,而经过  $10 \mu\text{mol/L}$  姜黄素、 $5 \text{ Gy}$  的  $\gamma$  射线或  $\gamma$  射线联合姜黄素处理 48 h 后姜黄素组、 $\gamma$  射线组、联合组,细胞的增殖均受到不同程度的抑制,其中联合组对细胞增殖活性抑制最明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与其余各组比较。

图 1 姜黄素和  $\gamma$  射线对 NCI-H460 细胞增殖活性的影响

**2.2 流式细胞术检测  $\gamma$  射线与姜黄素对 NCI-H460 细胞凋亡率的影响** 与空白对照组[( $2.29 \pm 0.08$ )%] $\gamma$  射线组[( $2.29 \pm 0.73$ )%] $\gamma$  射线联合姜黄素组[( $2.41 \pm 0.59$ )%] $\gamma$  射线联合姜黄素组[( $215.21 \pm 0.32$ )%] $\gamma$  射线联合姜黄素组明显促进细胞凋亡,与空白对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

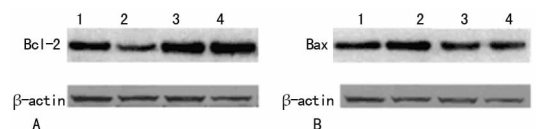
**2.3  $\gamma$  射线与姜黄素对 NCI-H460 细胞周期的影响** 流式细胞仪检测细胞周期的结果表明, $\gamma$  射线组或姜黄素组  $G_2/M$  期细胞增多,但与空白对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。而联合组与对照相比较则可明显提高  $G_2/M$  期细胞比例,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 姜黄素和  $\gamma$  射线对 NCI-H460 细胞周期的影响( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	n	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub> /M	S
空白对照组	3	75.0 $\pm$ 2.3	19.3 $\pm$ 1.1	9.4 $\pm$ 0.4
姜黄素组	3	70.3 $\pm$ 2.6	20.1 $\pm$ 2.3	12.1 $\pm$ 1.1
$\gamma$ 射线组	3	68.5 $\pm$ 1.7	23.4 $\pm$ 2.1	15.6 $\pm$ 0.7
联合组	3	61.0 $\pm$ 2.42 <sup>a</sup>	35.3 $\pm$ 1.1 <sup>a</sup>	24.7 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与其余各组比较。

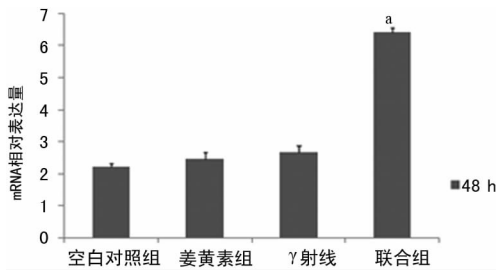
**2.4  $\gamma$  射线与姜黄素对 NCI-H460 细胞凋亡相关蛋白表达的影响** 与对照组比较,联合组 NCI-H460 细胞内抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达明显降低,促凋亡蛋白 Bax 的表达明显升高( $P < 0.05$ ),而  $\gamma$  射线和姜黄素单独处理则对 Bcl-2 和 Bax 蛋白的表达无显著影响,见图 2。



A: Bcl-2 蛋白表达; B: Bax 蛋白表达; 1: 空白对照组; 2: 联合组; 3: 姜黄素组; 4:  $\gamma$  射线组。

图 2 姜黄素和  $\gamma$  射线对 NCI-H460 细胞凋亡蛋白表达的影响

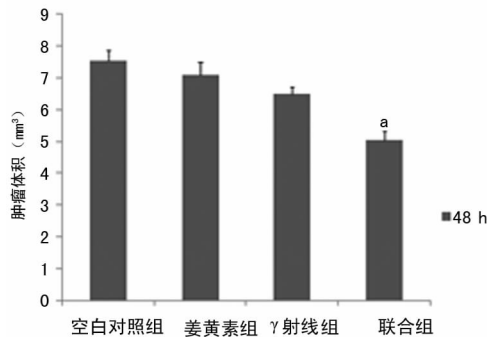
**2.5  $\gamma$  射线与姜黄素对 NCI-H460 细胞 NF- $\kappa$ B mRNA 表达的影响** 与空白对照组比较,联合组 NCI-H460 细胞 NF- $\kappa$ B mRNA 的表达明显增加( $P < 0.05$ ),而  $\gamma$  射线或姜黄素单独处理对 NF- $\kappa$ B 的表达无显著影响,见图 3。



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与其余各组比较。

图 3 姜黄素和  $\gamma$  射线对 NCI-H460 细胞 NF- $\kappa$ B mRNA 表达的影响

**2.6  $\gamma$  射线与姜黄素对肺癌小鼠肿瘤体积的影响** C57BL/6 小鼠经过接种肺癌肿瘤细胞两周后肿瘤直径增至 5~8 mm 时,根据分组,对小鼠进行相对应的治疗,与空白对照组相比,联合组明显抑制肿瘤的生长( $P < 0.05$ ),见图 4。



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与其余各组比较。

图 4 姜黄素和  $\gamma$  射线对肺癌小鼠肿瘤体积的影响

### 3 讨论

肺癌逐渐成为危害人类生命的一种主要疾病之一。近年来许多学者尝试采用常规的化疗药等来增加放射治疗的效果<sup>[9-10]</sup>。尽管在某些情况下这种方法可以引起更好的治疗效果,但受到特定了一些因素的限制,包括增加的毒性反应,正常组织的损伤,增加的不良反应等,因此获得最小毒性的放疗增敏剂对肺癌患者至关重要。

目前中药放射敏感性的研究较少,探索中药在此方面的作用具有重要意义,姜黄素便是其中之一。研究发现,姜黄素在达到 12 mg/d 的剂量时,无明显的不良反应出现。也有研究发现,姜黄素对结肠癌具有预防作用<sup>[11]</sup>。本实验研究姜黄素对肺癌 NCI-H460 细胞放疗增敏的影响。结果发现,经过 10  $\mu$ mol/L 姜黄素处理肺癌细胞,再进行 5 Gy  $\gamma$  射线处理,能够明显抑制细胞增殖,增加细胞凋亡及促进促凋亡相关蛋白 Bax 的表达,抑制抑凋亡相关蛋白 Bcl-2 的表达。说明姜黄素可增强肺癌 NCI-H460 细胞对  $\gamma$  射线的敏感性。此外,肺癌动物模型结果显示, $\gamma$  射线与姜黄素联合处理可明显抑制肿瘤生长,说明联合治疗能起到很好的抑瘤效果。

大量的研究表明,NF- $\kappa$ B 与肿瘤的放射耐受性密切相关。例如,在恶性胶质瘤、乳腺癌、膀胱癌、食道上皮细胞癌中均发现放射激活了 NF- $\kappa$ B,而激活的 NF- $\kappa$ B 可保护细胞免受放射影响而死亡,从而在细胞放射耐受性上起作用<sup>[12-13]</sup>。相反,通

过对 NF- $\kappa$ B 的抑制可增加放射敏感性,主要表现为 DNA 结合能力减弱、凋亡增加,或细胞生长和克隆源生存下降<sup>[6,14-16]</sup>。本次研究发现,经过姜黄素和  $\gamma$  射线处理肺癌细胞后,显著抑制 NF- $\kappa$ B mRNA 表达水平,提示姜黄素可能是通过抑制 NF- $\kappa$ B 的表达增强肺癌细胞放疗敏感性。另外,NF- $\kappa$ B 可控制细胞周期调控基因如 C-MYC、Cyclin D1 的表达,从而使 G<sub>1</sub> 期及 S 期细胞增加,而 G<sub>1</sub>/S 期、G<sub>2</sub>/M 期细胞减少<sup>[17]</sup>。而诱导肿瘤细胞 G<sub>2</sub>/M 期阻滞是影响肿瘤细胞放射敏感性的重要原因<sup>[18]</sup>。本次研究也发现,经过姜黄素和  $\gamma$  射线处理后的肺癌细胞,可导致细胞的 G<sub>2</sub>/M 期阻滞,从而进一步说明姜黄素是通过抑制 NF- $\kappa$ B 的表达,并进而诱导肿瘤细胞 G<sub>2</sub>/M 期阻滞达到增强肺癌细胞放疗敏感性。

综上,本研究发现姜黄素能够增强肺癌细胞系 NCI-H460 的放疗敏感性,而这种作用可能与其对 NF- $\kappa$ B 活性的抑制相关。本研究为姜黄素应用肺癌的增敏治疗提供了新的实验依据,为其在临床中的应用奠定了基础。

### 参考文献

- Haslett K, Pöttgen C, Stuschke M, et al. Hyperfractionated and accelerated radiotherapy in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(4): 328-335.
- Brindley DN, Lin FT, Tigyi GJ. Role of the autotaxin-lysophosphatidate axis in cancer resistance to chemotherapy and radiotherapy[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1831(1): 74-85.
- Glide-Hurst CK, Chetty IJ. Improving radiotherapy planning, delivery accuracy, and normal tissue sparing using cutting edge technologies[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(4): 303-318.
- Gupta SC, Patchva S, Koh W. et al. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2012, 39(3): 283.
- Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin; the story so far[J]. Eur J Cancer, 2005, 41: 1955-1968.
- Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies[J]. Anticancer Res, 2003, 23: 3633-3698.
- Mörth C, Valachis A. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2; a literature-based meta-analysis of randomized studies[J]. Lung Cancer, 2014, 84(3): 209-214.
- Asai N, Ohkuni Y, Kaneko N. Relapsed small cell lung cancer; treatment options and latest developments[J]. Ther Adv Med Oncol, 2014, 6(2): 69-82.
- Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P, et al. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(8): 1035-1038.
- Berger R, Jennewein C, Marschall V, et al. NF- $\kappa$ B is required for Smac mimetic-mediated sensitization of glioblastoma cells for  $\gamma$ -irradiation-induced apoptosis[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(10): 1867-1875.
- Mineva ND, Wang X, Yang S, et al. Inhibition of Rel B by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 promotes sensitivity(下转第 754 页)

的肺组织进行 HE 染色、Masson 染色、 $\alpha$ -ASM 免疫组织化学,结果显示苦精干预后,气道上皮胶原纤维减少, $\alpha$ -ASM 水平减少,气道周围炎性细胞减少,证明苦精可以减少气道的炎症及重塑,苦味受体激动剂或许成为治疗哮喘的新型药剂,这为哮喘治疗提供了新思路。

#### 参考文献

[1] Chen H, Cheng S, Wang A, et al. IL-21 does not involve in OVA-induced airway remodeling and chronic airway inflammation[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 10640-1065.

[2] Abdel-Fattah MM, Salama AA, Shehata BA, et al. The potential effect of the angiotensin II receptor blocker telmisartan in regulating OVA-induced airway remodeling in experimental rats[J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(5): 943-951.

[3] McMillan SJ, Lloyd CM. Prolonged allergen challenge in mice leads to persistent airway remodelling[J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(3): 497-507.

[4] Zhang WX, Li CC. Airway remodeling: a potential therapeutic target in asthma[J]. *World J Pediatr*, 2011, 7(2): 124-128.

[5] Ammit AJ. Glucocorticoid insensitivity as a source of drug targets for respiratory disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(3): 370-376.

[6] Vazquez-Tello A, Halwani R, Hamid Q, et al. Glucocorticoid receptor-beta up-regulation and steroid resistance induction by IL-17 and IL-23 cytokine stimulation in peripheral mononuclear cells[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(2): 466-478.

[7] Xiong Y, Wang J, Yu H, et al. The effects of nodakenin on airway inflammation, hyper-responsiveness and remodeling in a murine model of allergic asthma[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2014, 36(5): 341-348.

[8] Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, et al. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma; serious adverse events[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(3): CD006922.

[9] Cates CJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma; serious adverse events[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 128(5): 310-311.

[10] Deshpande DA, Wang WC, McIlmoyle EL, et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction[J]. *Nat Med*, 2010, 16(11): 1299-1304.

[11] 白凌军, 边逊, 徐建亚. 屏哮饮对哮喘小鼠气道重塑的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 34(4): 952-954.

[12] Davies DE, Wicks J, Powell RM, et al. Airway remodeling in asthma: new insights[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(2): 215-226.

[13] Tagaya E, Tamaoki J. Mechanisms of airway remodeling in asthma[J]. *Allergol Int*, 2007, 56(4): 331-340.

[14] Elliott RA, Kapoor S, Tincello DG. Expression and distribution of the sweet taste receptor isoforms T1R2 and T1R3 in human and rat bladders[J]. *J Urol*, 2011, 186(6): 2455-2462.

[15] Orsmark-Pietras C, James A, Konradsen JR, et al. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics[J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(1): 65-78.

[16] Kheradmand F, Corry DB. Discovery of novel markers in allergic lung inflammation through proteomic-based technologies[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2008, 5(1): 9-12.

(收稿日期: 2016-10-20 修回日期: 2016-11-18)

(上接第 751 页)

of breast cancer cells to radiation[J]. *J Cell Physiol*, 2009, 220(3): 593-599.

[12] Koga F, Yoshida S, Tatokoro M, et al. Erb B2 and NF $\kappa$ B overexpression as predictors of chemoradiation resistance and putative targets to overcome resistance in muscle-invasive bladder cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27616.

[13] Chen MF, Lu MS, Chen PT, et al. Role of interleukin 1 beta in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(1): 89-100.

[14] Munshi A, Kurland JF, Nishikawa T, et al. Inhibition of constitutively activated nuclear factor-kappa B radiosensitizes human melanoma cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(8): 985-992.

[15] Locke JE, Bradbury CM, Wei SJ, et al. In domethacin lowers the threshold thermal exposure for hyperthermic radi-

osensitization and heat-shock inhibition of ionizing radiation-induced activation of NF-kappa B[J]. *Int J Radiat Biol*, 2002, 78(6): 493-502.

[16] Russo SM, Tepper JE, Baldwin AS Jr, et al. Enhancement of radiosensitivity by proteasome inhibition: implications for a role of NF-kappa B[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50(1): 183-193.

[17] Li X, Liu D, Liu X, et al. Cp G ODN107 potentiates radiosensitivity of human glioma cells via TLR9-mediated NF- $\kappa$ B activation and NO production[J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(5): 1607-1618.

[18] Qiao Q, Jiang Y, Li G. Curcumin improves the antitumor effect of X-ray irradiation by blocking the NF- $\kappa$ B pathway: an in-vitro study of lymphoma[J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23(6): 597-605.

(收稿日期: 2016-10-19 修回日期: 2016-11-17)