

数,起效快,缩短疗程。原因是:(1)308 nm 准分子激光穿透皮肤深度有限;(2)不同部位表皮深度不同,如眼睑处表皮厚度为 31~71 μm ,手背表皮厚度为 1~2 mm^[6,7]。可见皮损部位不同,耐受剂量不同,所需的起始治疗剂量应该不同。本项治疗观察显示,治疗组使用的起始治疗剂量是安全的,疗效确切。另外,治疗剂量调整方法:两组相比较,治疗组选择治疗剂量增高,红斑持续时间延长 1~2 d,出现水疱的概率无明显增加,患者能耐受,所致疗效明显,疗程缩短,无明显副作用。由于少部分患者是外地人和学生,不能坚持 2 次/周的治疗,只能进行 1 次/周治疗,可能影响疗效。总之,308 nm 准分子激光治疗稳定期白癜风,是一种安全有效的方法,尤其是皮损在面颈部、躯干四肢的患者。

参考文献

- 1 赵 辨.中国临床皮肤病学[M].南京:江苏科学技术出版社,2012:1268.
- 2 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组.白癜风临床分型及疗效标准(2003 年修订稿)[J].中华皮肤科杂志,2004,37(7):440.
- 3 Kostović K,Nola I,Bucan Z,et al. Treatment of vitiligo:current methods and new approaches [J]. Acta Dermatovenol Croat,2003,11(3):163-170.
- 4 王宏伟,左亚刚,晋红中,等. 308nm 准分子激光治疗白癜风的疗效及安全性[J].中国医学科学院学报,2009,31(1):34-36.
- 5 杨慧兰,刘仲荣,李雪梅,等. 308nm 准分子激光治疗白癜风临床研究[J].中华皮肤科杂志,2006,39(1):35-37.
- 6 Lee Y,Hwang K. Skin thickness of Korean adults [J]. Surg Radiol Anat,2002,24(3-4):183-189.
- 7 李 晖,谢树森.生物组织中的光穿透深度[J].中国激光医学杂志,1999,8(1):42-44.

[收稿日期 2014-05-23][本文编辑 刘京虹]

新进展综述

NF- κ Bp65 信号通路在子宫内膜异位症发生中作用的研究进展

黄小凤(综述), 李卫红(审校)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81260548)

作者单位:530001 南宁,广西中医药大学

作者简介:黄小凤(1986-),女,在读研究生,研究方向:妇科生殖内分泌疾病的诊治。E-mail:476697475@qq.com

通讯作者:李卫红(1973-),女,医学博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治妇科生殖内分泌疾病。E-mail:794431024@qq.com

[摘要] 子宫内膜异位症(endometriosis,EMS)是妇科最常见的疾病之一,发病率呈逐年上升趋势,是引起痛经、月经不调、不孕症等的重要原因,严重影响妇女的身心健康和生活质量。目前对其机制包括核转录因子 κ B(NF- κ Bp65)在 EMS 中作用机制进行了不少研究,但仍未完全阐明且缺乏有效的治疗方法。该文对 NF- κ Bp65 在 EMS 中作用机制进行综述,以期对 NF- κ Bp65 的研究及应用上升到新的领域。

[关键词] 子宫内膜异位症; NF- κ Bp65; 信号通路

[中图分类号] R 711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)08-0769-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.08.32

Research progress on the relation between NF- κ Bp65 signal pathway and endometriosis HUANG Xiao-feng, LI Wei-hong. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China

[Abstract] Endometriosis(EMS) is one of the commonest gynecologic diseases with increasing incidence rate year by year. It causes dysmenorrheal, abnormal uterine bleeding, infertility and so on. These disease seriously affect women's health and life quality. Many researches have been made about its mechanism, especially, the mechanism of NF- κ Bp65 in endometriosis. However, the mechanism of NF- κ Bp65 has not been fully elucidated and endometriosis is lack of effective treatment methods. Here we summarize the mechanisms of NF- κ Bp65 in endometriosis, which is

helpful for promoting its research and application.

[Key words] Endometriosis(EMS); NF- κ Bp65; Signal pathway

子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)是指具有生长活性的子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫腔以外的其他部位,以持续加重的盆腔黏连、疼痛、不孕为主要临床表现的雌激素依赖性妇科疾病。其发病机制尚未统一,近几年多项研究表明经期逆流的子宫内膜在免疫缺陷的基础上才发生 EMS,且 EMS 患者的腹腔微环境存在利于子宫内膜碎片黏附、生长、血管形成的免疫因素^[1-4]。而核转录因子 κ B(NF- κ Bp65)是具有调控细胞因子、黏附分子和炎症介质表达的转录因子,且在子宫内膜异位症组织中高表达^[5],这提示 RelA/p65 在 EMS 发生、发展的病理生理过程中可能发挥重要作用。而最近的研究也表明,作为 NF- κ B 的 1 个亚单位的 RelA/p65,其翻译后修饰能够精细地调控 NF- κ B 的转录激活,但对 RelA/p65 基因在 EMS 的研究进展阐述报道甚少。因此,对 RelA/p65 在 EMS 发生发展中的作用值得作一简单阐述,以利于 NF- κ Bp65 的研究及应用上升到新的领域。

1 NF- κ B 的结构及生物学特性

核因子 κ B(NF- κ B)是 Sen 等^[6]于 1986 年首次从成熟 B 细胞核抽提物中发现的一种核转录因子。NF- κ B 广泛存在于各种细胞,由 Rel 蛋白家族的成员以同源或异源二聚体形式组成,是重要的转录调控因子,与机体的免疫和炎症反应、凋亡及肿瘤形成与转移等密切相关^[7]。目前已经发现的 NF- κ B/Rel 家族包括 5 个亚单位,它们分别是 Rel(cRel)、p65(RelA, NF- κ B3)、RelB、p50/p105(NF- κ B1)和 p52/p100(NF- κ B2),其中经典的 NF- κ B 是 p50 和 RelA(p65)组成的异二聚体。NF- κ B 在细胞中以两种状态存在:细胞质中的非活化状态和细胞核内的活化状态,其与抑制蛋白 I- κ B 家族的成员形成复合体存在于胞浆中;而当细胞受到活化刺激后, NF- κ B 与磷酸化的 I- κ B 解离,并进入细胞核中与相应的靶系列结合,进而 NF- κ Bp65 表达在细胞核上,是 NF- κ B 活化的标志^[8]。而诱导 NF- κ B 活化的因素很复杂,如损伤性因素活性氧中间代谢物(ROI)、紫外线照射等,感染过程中出现的细菌脂多糖(LPS)、病毒反式激活蛋白、双链 DNA 以及机体针对其产生的白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子^[9]。这些因素的信号转导最终都通过使 I- κ B 降解而与 NF- κ B 解离,暴露 NF- κ B 的核定位系列,使

NF- κ B 转位到核内与 DNA 结合,发挥转录调控作用。

2 NF- κ Bp65 在 EMS 中的表达

目前 NF- κ B 在肿瘤中的研究非常广泛,如肾上腺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌等^[10,11],而在 EMS 中的研究相对较少。González-Ramos 等^[12]研究表明正常女性子宫内膜腺上皮细胞及间质细胞中表达的核因子 κ B 抑制蛋白 α (I κ B)、核因子 κ B 抑制蛋白 B(I κ B)和 NF- κ B 复合物,但主要存在于细胞质, NF- κ Bp65 在腺上皮细胞中的表达呈月经周期依赖性,于细胞分泌中期轻度增加,且在腺上皮细胞表达量高于间质细胞,同时 NF- κ B-DNA 结合能力和表达量在人类子宫内膜的整个月经周期在不断地变化,健康女性生理条件下子宫内膜在增生期比月经期和分泌期 p65 的 DNA 结合力强;而在 EMS 患者中, p65 的 DNA 结合力在分泌期和增生期的子宫内膜比月经期强; p65 在子宫内膜的上皮细胞比间质细胞具有较高的表达。也有研究表明 DNA 结合活性的 p65-NF- κ B 二聚体在子宫内膜异位病灶,且 p65-NF- κ B 在红色和黑色的子宫内膜异位病灶的含量不同,与黑色病灶相比,激活的 NF- κ B(p65)在红色病变显著增加^[13]。蛋白组学研究表明 NF- κ Bp65 主要表达于正常子宫内膜、在位内膜及异位内膜的腺上皮细胞,胞核和胞浆都有表达,在内膜的间质及血管内皮细胞中亦有表达,但在正常大鼠子宫组织中有少量表达,而在异位症大鼠异位组织中有强表达, I κ Ba 在正常大鼠子宫内膜组织中表达较高而在内异症大鼠异位组织中表达较低^[14],这提示在正常子宫组织中, NF- κ B 处于不断激活和失活的有序调控中,而在异位症大鼠的异位组织中 NF- κ B 过度表达。由此可见, NF- κ B 可能在内异症的发生、发展过程中起着重要的作用。

3 NF- κ Bp65 在 EMS 发生中的作用及相关机制

在大多数静息细胞中, NF- κ B 与 I κ B 结合, I κ B 通过其锚蛋白与位于 NF- κ B 的 RHD 区域末端的核定位信号(NLS)结合,并遮蔽 NLS 使 NF- κ B 呈非活性状态滞留于胞浆^[15]。在 TNF- α 、IL-1、LPS、生长因子以及病毒感染等信号的刺激下,通过特异的激酶使 I κ B 磷酸化,从而引起 I κ B 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^[16]。而 NF- κ B 的部分靶基因产物也可以激活 NF- κ B,从而形成一条

正反馈途径,使 NF- κ B 及其靶基因产物的生物学效应得到放大。EMS 患者的在位、异位内膜中核因子 κ B mRNA 和蛋白均表达升高, NF- κ B 通过其靶基因直接或间接地参与许多基因,尤其是炎症与免疫相关基因的表达与调控,在细胞黏附、侵袭和血管形成等的病理过程参与上皮细胞间质转化(EMT)的发生、发展^[17,18]。进一步研究表明 NF- κ B 的激活可能使基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管内皮生长因子(VEGF)过度表达,从而使异位内膜具有很强的侵袭性;NF- κ B 与 MMP-1、ICAM-1、VEGF 在 EMS 患者异位和在位内膜表达的正相关性,提示 NF- κ B 的表达增强可能上调 MMP-1、ICAM-1、VEGF 的表达强度,从而使逆流的内膜易于种植,且种植后具有类似恶性肿瘤的侵袭性与转移性^[19]。

4 IKK/NF- κ B 信号转导通路在 EMS 发生中的作用

4.1 1986 年 Sen 等^[6]研究发现 NF- κ B 核蛋白质仅在 B 细胞免疫球蛋白轻链基因转录,该蛋白产生可能与细菌脂多糖(LPS)刺激诱导前 B 细胞有关。这些结果表明在特定细胞中的特定基因的转录调控,通过翻译后修饰的 NF- κ B 前体因素,可能引起 NF- κ B 激活,后期研究者发现它参与众多生理、病理过程,目前根据其上游激酶的种类,基本阐明了 3 条 NF- κ B 信号通路:(1)经典途径。依赖完整的 IKK 三聚体复合物磷酸化 I κ B,再通过泛素化降解 I κ B 释放 NF- κ B 二聚体,主要激活 p50/p65 和 p50/c-Rel 二聚体, TNF- α 等促炎细胞因子可活化此途径^[20];(2)旁路途径。不依赖 IKK γ 和 IKK 三聚体复合物,但需要 IKK α ,主要激活 p100/Rel 二聚体。B 细胞激活因子、人类 T 细胞白血病病毒等可活化此途径^[21];(3)不典型的 I κ B α 磷酸化介导的 NF- κ B 信号通路:不依赖 IKK 的活化,而是通过 p38 激活 CK2,而 CK2 将 I κ B α 分子 C 端的丝氨酸残基磷酸化,最终导致 I κ B α 的降解和 NF- κ B 二聚体的释放,由紫外线、阿霉素等造成的 DNA 损伤通过此途径传递信号^[22,23]。

4.2 NF- κ B 的抑制蛋白 IKK(I κ BKinase)也是一个大的蛋白家族,包括 I κ B α 、I κ B β 、I κ B γ 、I κ B ϵ 等蛋白,它们均含有 6~7 个锚蛋白重复基序与 NF- κ B 的 Rel 同源结构域相互作用,使 NF- κ B 以无活性的形式存在胞浆,IKK 是 NF- κ B 信号传导通路中的关键酶^[24],而 NF- κ B 在 EMS 的发生发展中起到重要作用。研究表明通过 miR-199a 能明显抑制 EMS 间质细胞中 IKK β 蛋白的表达,导致 I κ B α 蛋白磷酸化

水平下降以及 I κ B α 降解减少,从而使细胞核内 NF- κ B 蛋白表达下降,进而抑制子宫内膜细胞的侵袭能力^[25]。同时也有研究表明在子宫内膜中 NF- κ B 诱导性激酶或磷酸化 IKK β ,继而磷酸化 I κ B α ,通过 NIK-IKK β -I κ B α 通路激活 NF- κ B^[26]。相关研究显示 TNF 在 IKK/NF- κ B 信号转导通路中也起到重要的作用,首先肿瘤坏死因子受体(TNFR)在细胞表面与其配体相结合后,可募集 TNFR 相关死亡结构域(TRADD),TRADD 可与 TNFR 相关因子(TRAF)结合,活化受体相关蛋白(RIP),RIP 与 MEKK3 相互作用促进 IKK 的磷酸化,在活化的 IKK 的作用下 I κ B α 被磷酸化,磷酸化的 I κ B α 立即被一个泛素连接酶复合物 SCF/ β TrCP 识别,然后被 26S 蛋白酶体识别并迅速降解,而 I κ B α 的降解使得 NF- κ B 核定位序列暴露出来,NF- κ B 活化而进入细胞核^[27,28]。Wu 等^[29]研究也表明,NF- κ B 在子宫内膜细胞只有少量的基底膜激活,但在 EMS 组织的细胞普遍激活,肿瘤坏死因子在子宫内膜细胞通过诱导 I κ B 的磷酸化刺激激活 NF- κ B,而 p65 的磷酸化和随后易位到细胞核,但该激活可以被减弱甚至被组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)所抑制。此外,NF- κ B 的激活可能与组蛋白去乙酰酶抑制剂或其他化合物的 EMS 失衡有关^[30]。因此,选择性的抑制 NF- κ B 的活性有望成为内异症的一种新的治疗途径。

5 TLR4/NF- κ B 信号转导通路在 EMS 发生中的作用

5.1 近年关于对女性生殖系统中 Toll 样受体(TLR)的作用研究深入,Dennison 等^[31]研究了 TLR4 在 LPS 刺激引起的子宫内膜生长中的作用,发现 EMS 患者腹腔液体中 LPS 浓度、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达量高于健康者,当阻断 TLR4 表达时,上述细胞因子的表达减少,当添加阻断 TLR4 表达的培养基后,子宫内膜细胞的生长受到明显抑制。由此可推测,TLR4 通过激活基因转录编码炎症介质的释放,从而对 EMS 发生发展起作用。人类第一种 Toll 样受体(Toll-like receptor,TLRs)最早由 Medzhitov 于 1997 年在果蝇体内发现^[32],是主要参与固有免疫的受体之一,并在固有免疫和获得性免疫之间发挥相互作用。至今为止,在人体内已经发现 11 种 TLR 家族成员,其除在免疫系统中普遍表达外,还参与人体许多器官疾病的发病机制^[33]。TLRs 是一类跨膜模式识别受体(Pattern recognition receptors,PRRs),分为胞外、胞膜和胞内三部分。其胞外区是富含亮氨酸重复序列(LRR)的功能区,可通过识别不同的病原

体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)引发机体固有免疫应答^[34]。TLR4 作为细胞表面模式识别受体,具有 TLRs 家族的结构特征,通过协同 CD14 和 MD-2 识别细菌的脂多糖(LPS)、鞭毛蛋白、表面活性蛋白 A 等外源性配体,同时也可以识别内源性配体,如热休克蛋白(HSPs)、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)^[35,36]。

5.2 MyD88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 本质是一种胞质可溶性蛋白,具有两个特殊的结构域,即 N 端的死亡结构域(Death domain, DD)和 C 端的保守 TIR 结构域, N 端的 DD 约由 90 个氨基酸组成,负责含有 DD 的下游信号分子进入下游信号转导,而 C 端的 TIR 域约由 130 个氨基酸组成,负责接收 TLRs 活化信号^[37]。而 TLR4 具有依赖 MyD88 和非依赖 MyD88 的两种信号通路, TLR4 与接头蛋白,包括髓样分化原始反应蛋白(MyD88)、含 Toll 受体同源结构功能域的受体蛋白(TIRAP)、含 Toll 受体结构域接头分子(TRIF)及含 Toll 受体结构域接头蛋白相关接头分子(TRAM)发生相互作用,进一步将 TLR4 介导到下游的 IL-1 受体相关激酶(IRAK)、肿瘤坏死因子相关因子 6 (TRAF6)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)等信号转导通路^[38]。(1) TLR4 介导的 NF- κ B 依赖 MyD88 信号通路。TLR4 被 LPS 与内源性配体(如内毒素)激活,然后通过 TIR-TIR 结构域与 MyD88 样接头蛋白 MAL 和 MyD88 结合,而 MyD88 通过其 DD 结构域与 IRAK 家族蛋白分子结合成为信号转导复合物^[39]。激活的 IRAK4、IRAK1、IRAK2 磷酸化,从而脱离 MyD88/IRAK 复合体,其与 TRAF6 结合, TRAF6 再通过泛素激活 TAK1 复合体,活化的 TAK1 激活 IKK α /IKK β 复合体,活化的 IKK α /IKK β 复合体使核因子 NF- κ B 的抑制物 I κ B 磷酸化,进一步泛素化而降解^[40]。依赖 MyD88 的信号通路可简要表述为 LPS-LBP-CD14-MD2 $\rightarrow$ TLR4 $\rightarrow$ MyD88 $\rightarrow$ IRAK $\rightarrow$ TRAF6 $\rightarrow$ TAK1 $\rightarrow$ NF- κ B $\rightarrow$ MAPKs^[41]。(2) TLR4 介导的 NF- κ B 非依赖 MyD88 信号通路。TLR4 通过激活 TRAM 与 TRIF 结合,活化的 TRIF 结合 IKKi/TBK1 复合体(由 IKKi、TBK1、NAP1、TANK 和 IRF3 组成),使 IRF3 磷酸化进入细胞核,从而调控 IFN- β 的合成^[42~44]。同时, TRIF 还可结合受体作用蛋白 RIP1 (receptor interacting protein 1),激活 TRAF6 和 FADD (FAS-associated death domain),从而诱导 MAPK 和 NF- κ B 的活化,引起细胞凋亡^[45]。机制可简要表述为 TRAM $\rightarrow$ TRIF $\rightarrow$ RIP $\rightarrow$ TBK1/IKKi $\rightarrow$ IRF3 $\rightarrow$ IFN β /RIP1 $\rightarrow$ NF-

κ B $\rightarrow$ MAPKs。依赖和非依赖两种信号通路的结果均可激活 NF- κ B,游离的 NF- κ B 进入细胞核发挥转录调控作用,激活 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- α 及 γ 干扰素(IFN- γ)等细胞因子的基因表达。

6 NF- κ B/ER 信号通路在 EMS 中的作用

最近几年 Guzeloglu-Kayisli 等^[46]研究女性激素受体(ER)和 NF- κ B 之间的相互作用,凝胶迁移或电泳迁移率实验(EMSA)结果显示 ER 抑制 DNA 与 p50/p65 结合,而 p50 无抑制雌激素受体 α (ER α) 的约束力, p50 也不是通过直接抑制雌激素受体与 DNA 结合,而是抑制 ER 依赖的活化基因来阻止 NF- κ B 介导的 DNA 转录复制,进一步下调 NF- κ B 活化相关基因,存在 ER α 和 ER β 能降低 p65 和 p50 结合力。同时, Shen 等^[47]研究表明 NF- κ Bp65 和孕激素受体亚型 B 在卵巢子宫内膜异位复发共同构成一个良好的生物免疫标志物, NF- κ Bp65 和孕激素之间的密切关系,孕酮受体同种型 B 免疫反应强烈。因此,雌孕激素受体可能是 EMS 极好的治疗靶目标,以防止其复发。

7 结语

EMS 是一个多因素、多环节致病的复杂疾病,腹腔镜检查及术中活组织检查是诊断 EMS 的“金标准”。NF- κ Bp65 与多种临床疾病息息相关,目前大多数临床药物治疗 EMS 效果不明显,且容易复发,需进一步探讨 NF- κ Bp65 在 EMS 中细胞黏附、侵袭和血管形成等炎症反应和细胞增殖的作用机制,存在多种因素与 NF- κ Bp65 的相互作用。随着对 NF- κ Bp65 在 EMS 的发病机制的深入研究,将 NF- κ Bp65 作为 EMS 防治的新靶点,对其信号转导进行选择调控,可以从基因水平上防治 EMS,有望成为控制 EMS 的发生发展的新途径。

参考文献

- 1 Osuga Y, Koga K, Hirota Y, et al. Lymphocytes in endometriosis[J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 65(1): 1-10.
- 2 李建霞, 戴淑真, 刘红, 等. 子宫内膜异位症患者辅助性 T 细胞亚群免疫状态的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(1): 17-20.
- 3 Wu MH, Yang BC, Lee YC, et al. The differential expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and regulation by interferon-gamma during the pathogenesis of endometriosis[J]. Am J Reprod Immunol, 2004, 51(5): 373-380.
- 4 周英惠, 吴媛媛. 宫颈电环切除术后发生宫颈子宫内膜异位症 25 例的临床分析[J]. 中国临床新医学, 2011, 4(9): 859-860.
- 5 González-Ramos R, Defrère S, Devoto L. Nuclear factor-kappaB: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis

- pathophysiology[J]. *Fertil Steril*,2012,98(3):520-528.
- 6 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.
 - 7 Perkins ND. Regulation of NF-kappaB by atypical activators and tumour suppressors[J]. *Biochem Soc Trans*,2004,32(Pt 6):936-939.
 - 8 Nihira K,Ando Y,Yamaguchi T,et al. Pim-1 controls NF-kappaB signalling by stabilizing RelA/p65[J]. *Cell Death Differ*,2010,17(4):689-698.
 - 9 Filipov NM,Seegal RF,Lawrence DA. Manganese potentiates in vitro production of proinflammatory cytokines and nitric oxide by microglia through a nuclear factor kappa B-dependent mechanism[J]. *Toxicol Sci*, 2005,84(1):139-148.
 - 10 蒋 莉,罗佐杰,邝晓聪,等. 肾上腺皮质肿瘤中 NF- κ B 的表达及意义[J]. *中国临床新医学*,2010,3(6):515-517.
 - 11 Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, et al. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies [J]. *Anticancer Res*,2004,24(5A):2783-2840.
 - 12 González-Ramos R, Rocco J, Rojas C, et al. Physiologic activation of nuclear factor kappa-B in the endometrium during the menstrual cycle is altered in endometriosis patients[J]. *Fertil Steril*,2012,97(3):645-651.
 - 13 González-Ramos R, Donnez J, Defrère S, et al. Nuclear factor-kappa B is constitutively activated in peritoneal endometriosis[J]. *Mol Hum Reprod*,2005,25(6):703-705.
 - 14 杨 洋,王小翠,陈 刚,等. 加味佛手散对大鼠子宫内膜异位症的治疗作用及免疫学机制研究[J]. *中国中药杂志*,2011,36(21):3001-3006.
 - 15 Malek S,Chen Y,Huxford T,et al. IkappaBbeta, but not IkappaBalpha, functions as a classical cytoplasmic inhibitor of NF-kappaB dimers by masking both NF-kappaB nuclear localization sequences in resting cells[J]. *J Biol Chem*,2001,276(48):45225-45235.
 - 16 Piechota-Polanczyk A, Kleniewska P, Gorgca A. The influence of ETA and ETB receptor blockers on LPS-induced oxidative stress and NF- κ B signaling pathway in heart[J]. *Gen Physiol Biophys*,2012,31(3):271-278.
 - 17 Kurokouchi K, Kambe F, Kikumori T, et al. Effects of glucocorticoids on tumor necrosis factor alpha-dependent activation of nuclear factor kappaB and expression of the intercellular adhesion molecule 1 gene in osteoblast-like ROS17/2.8 cells[J]. *J Bone Miner Res*, 2000,15(9):1707-1715.
 - 18 刘木彪,何援利,钟 洁. 靶向核因子 κ B p65 siRNA 促人血管内皮细胞 EAhy926 的凋亡[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010,14(33):6155-6158.
 - 19 张静华,李晓红,李海燕. 核转录因子 κ B 与肿瘤坏死因子- α 对子宫内膜异位的影响[J]. *大理学院学报*,2011,10(6):51-53.
 - 20 Radhakrishnan P, Bryant VC, Blowers EC, et al. Targeting the NF- κ B and mTOR pathways with a quinoxaline urea analog that inhibits IKK β for pancreas cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*,2013,19(8):2025-2035.
 - 21 Hai T, Yeung ML, Wood TC, et al. An alternative splice product of IkappaB kinase (IKKgamma), IKKgamma-delta, differentially mediates cytokine and human T-cell leukemia virus type 1 tax-induced NF-kappaB activation[J]. *J Virol*,2006,80(9):4227-4241.
 - 22 Tan G, Niu J, Shi Y, et al. NF- κ B-dependent microRNA-125b up-regulation promotes cell survival by targeting p38 α upon ultraviolet radiation[J]. *J Biol Chem*,2012,287(39):33036-33047.
 - 23 Pal S, Ahir M, Sil PC. Doxorubicin-induced neurotoxicity is attenuated by a 43-kD protein from the leaves of *Cajanus indicus* L. via NF- κ B and mitochondria dependent pathways[J]. *Free Radic Res*, 2012,46(6):785-798.
 - 24 Wilson L, Szabó C, Salzman AL. Protein kinase C-dependent activation of NF-kappaB in enterocytes is independent of IkappaB degradation[J]. *Gastroenterology*,1999,117(1):106-114.
 - 25 戴 岚,顾李颖,祝 捷,等. 微小 RNA-199a 对子宫内膜间质细胞黏附、迁移和侵袭能力的调控作用[J]. *中华妇产科杂志*, 2011,46(11):817-821.
 - 26 李云峰,王菊惠,王树芳,等. 小鼠药理性月经模型中孕酮撤退激活 NF- κ B 状态研究[J]. *中国计划生育学杂志*,2013,21(3):161-165.
 - 27 Jackson-Bernitsas DG, Ichikawa H, Takada Y, et al. Evidence that TNF-TNFR1-TRADD-TRAF2-RIP-TAK1-IKK pathway mediates constitutive NF-kappaB activation and proliferation in human head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncogene*,2007,26(10):1385-1397.
 - 28 Lee CK, Lee EY, Kim YG, et al. Alpha-lipoic acid inhibits TNF-alpha induced NF-kappa B activation through blocking of MEKK1-MKK4-IKK signaling cascades[J]. *Int Immunopharmacol*,2008,8(2):362-370.
 - 29 Wu Y, Starzinski-Powitz A, Guo SW. Constitutive and tumor necrosis factor-alpha-stimulated activation of nuclear factor-kappaB in immortalized endometriotic cells and their suppression by trichostatin A [J]. *Gynecol Obstet Invest*,2010,70(1):23-33.
 - 30 王 康,陈素琴,李 楠,等. 来曲唑对子宫内膜异位症大鼠 TNF- α 、IL-6、NF- κ B 表达的影响[J]. *现代妇产科进展*,2012,21(11):882-887.
 - 31 Dennison U, Mckernan DP, Scully P, et al. Menstrual cycle influences Toll-like receptor responses[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2012,19(3):171-179.
 - 32 Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA, et al. A human homologue of the drosophila toll protein signals activation of adaptive immunity[J]. *Nature*,1997,388(6640):394-397.
 - 33 Gosu V, Basith S, Kwon OP, et al. Therapeutic applications of nucleic acids and their analogues in Toll-like receptor signaling[J]. *Molecules*,2012,17(11):13503-13529.
 - 34 Triantafilou K, Triantafilou M. Visualising PAMP-PRR interactions using nanoscale imaging[J]. *Methods Mol Biol*,2012,799:253-266.
 - 35 Miyake K. Innate recognition of lipopolysaccharide by CD14 and toll-like receptor 4-MD-2; unique roles for MD-2[J]. *Int Immunopharmacol*, 2003,3(1):119-128.
 - 36 Sirisinha S. Insight into the mechanisms regulating immune homeostasis in health and disease[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*,

- 2011,29(1):1-14.
- 37 Lord KA, Hoffman-Liebermann B, Liebermann DA. Nucleotide sequence and expression of a cDNA encoding MyD88, a novel myeloid differentiation primary response gene induced by IL6 [J]. *Oncogene*,1990,5(7):1095-1097.
 - 38 Toshchakov VU, Basu S, Fenton MJ, et al. Differential involvement of BB loops of toll-IL-1 resistance (TIR) domain-containing adapter proteins in TLR4- versus TLR2-mediated signal transduction [J]. *J Immunol*, 2005,175(1):494-500.
 - 39 O'Neill L. The Toll/interleukin-1 receptor domain: a molecular switch for inflammation and host defence [J]. *Biochem Soc Trans*, 2000,28(5):557-563.
 - 40 Xiong Y, Qiu F, Piao W, et al. Endotoxin tolerance impairs IL-1 receptor-associated kinase (IRAK) 4 and TGF-beta-activated kinase 1 activation, K63-linked polyubiquitination and assembly of IRAK1, TNF receptor-associated factor 6, and I kappa B kinase gamma and increases A20 expression [J]. *J Biol Chem*,2011,286(10):7905-7916.
 - 41 Toubi E, Shoenfeld Y. Toll-like receptors and their role in the development of autoimmune diseases [J]. *Autoimmunity*,2004,37(3):183-188.
 - 42 Cekic C, Casella CR, Eaves CA, et al. Selective activation of the p38 MAPK pathway by synthetic monophosphoryl lipid A [J]. *J Biol Chem*,2009,284(46):31982-31991.
 - 43 Kenny EF, O'Neill LA. Signalling adaptors used by Toll-like receptors: an update [J]. *Cytokine*,2008,43(3):342-349.
 - 44 Park HJ, Kim SJ, Park SJ, et al. Phenethyl isothiocyanate regulates inflammation through suppression of the TRIF-dependent signaling pathway of Toll-like receptors [J]. *Life Sci*,2013,92(13):793-798.
 - 45 Kaiser WJ, Offermann MK. Apoptosis induced by the toll-like receptor adaptor TRIF is dependent on its receptor interacting protein homotypic interaction motif [J]. *J Immunol*,2005,174(8):4942-4952.
 - 46 Guzeloglu-Kayisli O, Halis G, Taskiran S, et al. DNA-binding ability of NF-kappaB is affected differently by ERalpha and ERbeta and its activation results in inhibition of estrogen responsiveness [J]. *Reprod Sci*,2008,15(5):493-505.
 - 47 Shen F, Wang Y, Lu Y, et al. Immunoreactivity of progesterone receptor isoform B and nuclear factor kappa-B as biomarkers for recurrence of ovarian endometriomas [J]. *Am J Obstet Gynecol*,2008,199(5):481-486.

[收稿日期 2013-12-09][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

靶控输注镇痛研究进展

黎阳, 彭丹晖, 黄冰(综述), 谭毅(审校)

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术与开放课题(编号:S201301-04)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学附属肿瘤医院麻醉/重症医学科

作者简介: 黎阳(1974-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 急性肺损伤的诊治。E-mail: liyang_mailbox@qq.com

[摘要] 靶控输注是以药代-药效动力学理论为基础, 通过计算机控制药物注射泵, 以血浆或效应室药物靶浓度为调控目标从而控制麻醉深度。近年靶控输注开始应用于镇痛治疗, 并取得理想的治疗效果。该文通过总结近年国内外的研究, 对靶控镇痛的优点、特点和临床应用进行综述。

[关键词] 靶控输注; 镇痛

[中图分类号] R614.2*4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)08-0774-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.08.33

Research advances of target-controlled infusion analgesia LI Yang, PENG Dan-hui, HUANG Bing, et al. *Department of Anesthesiology, the Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China*

[Abstract] The definition of target controlled infusion (TCI) is that of a computer-assisted intravenous administration of drugs for induction and maintenance of general anesthesia. Since few years, TCI-devices are available for using in the postoperative analgesia. The purpose of this review is to summarize recent studies about TCI and reveal its advantage in analgesia.

[Key words] Target controlled infusion (TCI); Analgesia