

· 专论与综述 ·

核因子- κ B 分子生物学特性及其在口腔疾病中的作用 *

邵 扬¹ 张广耘^{2△} 袁 晓²

(1 大连医科大学研究生学院 辽宁 大连 116044; 2 青岛市立医院口腔科 山东 青岛 266071)

摘要 核转录因子- κ B(NF- κ B)是一种广泛存在于体内多种细胞的核转录因子。静息状态下,NF- κ B 二聚体与其抑制蛋白 Ik B 结合而存在于胞质中。当细胞受到外界刺激时,Ik B 磷酸化,使 NF- κ B 活化进入细胞核,调节相应靶细胞的表达。本文对 NF- κ B 家族、分子生物学特性及其在口腔疾病中发生和治疗中分子机制进行探讨,为口腔疾病致病机理以及探寻其 " 干预治疗 " 的关键靶点提供理论依据和新思路。

关键词 核因子- κ B 口腔疾病

中图分类号 R781.4 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 09-1789-05

Molecular Biology of Nuclear Factor- κ B and Its Role in Oral Diseases*

SHAO Yang¹, ZHANG Guang-yun^{2△}, YUAN Xiao²

(1 Graduate School of DaLian Medical University, Dalian 116044, China;

2 Department of stomatology QingDao Municipal Hospital, QinDao 266071, China)

ABSTRACT: Nuclear factor - κ B (NF- κ B) is a wide variety of cells in the body of nuclear transcription factor. In the resting state, NF- κ B dimer bound with its inhibitory protein Ik B and exists in the cytoplasm. When the cells stimulated by external, Ik B can be phosphorylated, making NF- κ B activation and entering the nucleus, then regulating the expression of the corresponding target cells. This paper on family of NF- κ B, Molecular biological characteristics, and to explore its place in the oral diseases and treatment of the molecular mechanisms, pathogenesis of oral disease, to explore its key targets of therapeutic intervention provide for a theoretical basis and new ideas.

Key words: NF- κ B; Oral diseases

Chinese Library Classification(CLC): R781.4 **Document code:** A

Article: 1673-6273(2011)09-1789-05

前言

真核细胞核转录因子 κ B (unclear factor κ B, NF- κ B) 最初是由 Sen 等于 1986 年首次在成熟 B 淋巴细胞和浆细胞核提取物中发现的一种核蛋白, 是一种与免疫球蛋白 κ 轻链基因内含增强因子的特异性序列 (即 κ B 序列, 10 bp: 5'-GGGACTTCC-3') 相结合的核蛋白因子, 可促进 κ 链基因表达, 故又被称为核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)^[1,2]。后来发现它广泛存在于各种类型的细胞中, 参与调控细胞的多种生理及病理过程, 与调控细胞生长、分化、免疫应答、炎症反应、细胞粘附和细胞凋亡所必需的多种细胞因子、粘附因子等基因启动子或增强子部位的 κ B 位点特异性结合, 启动和调节这些基因的转录, 在机体的生长发育、免疫应答、炎症反应和肿瘤生长等方面发挥着重要的作用^[3]。近年来发现 NF- κ B 与口腔疾病的发生、发展关系密切, 因此受到广泛的关注^[4,5]。本文就 NF- κ B 与口腔疾病的研究进展作一综述。

1 核因子- κ B 的研究进展

1.1 NF- κ B/Rel 蛋白家族

NF- κ B/Rel 蛋白家族有五个成员, 即 NF- κ B1 (p50)、NF- κ B2、(p52)、RelA (p65)、RelB 和 C-Rel, 故也称之为 NF- κ B/Rel 家族。他们的共同特征是其氨基末端由约 300 个氨基酸组成一个保守区域, 称之为 Rel 同源区 (Rel Homology Domain, RHD)。该同源区的主要功能是介导 Rel 蛋白与 DNA 上的特异性序列相结合; 与 NF- κ B 抑制性蛋白家族成员相互作用; 与同源或异源性亚基形成二聚体; 并携有参与活化的 NF- κ B 由细胞质向细胞核的转移的核定位为信号^[6]。NF- κ B/Rel 蛋白家族通常以同源或异源二聚体形式存在于细胞内, p50/RelA (即 NF- κ B) 最普遍, 含量最丰富, 几乎存在于所有细胞中, 在转录调控中发挥重要作用。当细胞处于静息状态时, NF- κ B/Rel 蛋白家族成员形成的二聚体与抑制蛋白 Ik B 以三聚体形式存在于胞浆中, 前体蛋白则与 Rel 以二聚体形式存

* 基金项目 国家自然科学基金项目 (30770528)

作者简介 邵扬, 大连医科大学研究生学院。E-mail: shaoyang8306@yahoo.com.cn

△通讯作者 张广耘, 教授。电话: 13853218868

(收稿日期 2011-02-05 接受日期 2011-02-28)

在于胞浆中,可在炎症部位高度表达。

1.2 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B) 家族

I κ B 于 1988 年被发现,目前其家族成员包括 I- κ B α 、I κ B β 、I κ B γ 、I κ B ϵ 、Bcl-3、I κ B-R、p100 和 p105。它们共同的结构特征是 C 末端含有 3~8 个锚蛋白重复基序,形成与 NF- κ B 亚基 RHD 结合的位点,被认为在稳定分子及抑制 NF- κ B 与 DNA 结合中发挥重要作用。N 端区域为信号反应区,含有 Ser 磷酸化位点和泛素化位点,在信号诱导的 I κ B 降解中起重要作用。I κ B α 和 I κ B β 是 IKK 复合物的酶活性单位,IKK γ 的存在则对于募集上游的激活物是必要的。IKK 的活性依赖于其亚单位的磷酸化,其中 IKK β 磷酸化为 IKK 的活性所必须^[7]。

1.3 I κ B 激酶复合物(IKK ζ) (I κ B Kinase,IKK)

1997 年科学家首次分离到可以使 I κ B N 端丝氨酸磷酸化的复合物并将其命名为 I κ B 激酶复合物(IKK ζ)^[8]。I κ B 磷酸化所导致的 I κ B 降解是 NF- κ B 激活的关键,而 I κ B 磷酸化需要两种以上 IKK。IKK 复合物由 α 、 β 和 γ 三个亚基组成。IKK α 分子量为 85kD,由 745 个氨基酸组成,IKK β 分子量为 87kD,由 756 个氨基酸组成,它们具有类似的结构和较高的同源性。其 N 端含有激酶功能区和亮氨酸拉链基序,C 端拥有螺旋-环-螺旋基序。通过激酶功能区,IKK α 和 IKK β 可使 I κ B 特定 Ser 位点磷酸化,在 I κ B 降解中发挥作用。

1.4 NF- κ B 信号转导过程

一般情况下,NF- κ B 二聚体通常与其抑制物 I κ B 非共价结合以无活性的三聚体形式存在于细胞浆中,当细胞受到胞外信号刺激时(TNF、IL-1 等),首先与膜受体特异结合并改变受体空间构象,从而激活 NF- κ B 诱导性激酶(NIK),NIK 进一步激活 I κ B 激酶(IKK),IKK 使 P50/P65/I κ B 三聚体上的 I- κ B α 亚基的 Ser32 和 Ser36 残基磷酸化^[9,10]。(如果是 I κ B β ,IKK 使其 Ser19 和 Ser23 残基磷酸化^[11],如果是 I κ B ϵ ,IKK 使其 Ser157 和 Ser161 残基磷酸化^[12])。其次,I κ B 的磷酸化导致其 N 端 Lys21 和 Lys22 通过泛素连接酶与多个泛素分子共价结合。最后,已经磷酸化并泛素化的 I- κ B α 发生构象改变,可被 ATP 依赖性 26S 蛋白酶体识别并降解。于是,受 I- κ B α 抑制的 NF- κ B 得以释放出来,成为有活性的二聚体形式,转位到胞核,与靶基因上的 κ B 序列特异结合,从而启动或增强某些基因的转录^[13]。病毒或细菌感染,紫外线照射,细胞因子,活性氧族等多种刺激物可诱导 I κ B 磷酸化使其与 p50/p65 解离,从而使 NF- κ B 活化,并转位于胞核内。以 p50/p65 异源二聚体的形式结合至 DNA 上的相应位点,调控下游含有 NF- κ B 结合序列的靶基因的转录表达,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)、诱导型一氧化氮合酶、白细胞介素 I(interleukin-I,IL-1)等相关基因。在体内,NF- κ B 的活化过程受到精细的正负反馈调节机制,正反馈调节途径是: NF- κ B 活化后,可增强 TNF- α 和 IL-1 β 基因的转录,使 TNF- α 和 IL-1 β 的产生和释放增多,而增加的 TNF- α 和 IL-1 β 则会进一步刺激细胞 NF- κ B 的活化,导致炎症反应的

持续化和扩大化。负反馈调节途径在于 I κ B 和 P105 基因的启动子中含多个 NF- κ B 结合序列,NF- κ B 在促进目的基因转录的同时,可特异性地促进 I κ B 和 P105 基因的表达,从而抑制 NF- κ B 的活化产生负反馈作用。这种负反馈机制在炎症反应中极为重要,可以下调细胞 NF- κ B 的活性,避免 NF- κ B 过度活化,从而终止炎症介质的转录,限制急性炎症反应以及过度炎症反应;另外,NF- κ B 的活化,也可使 P50 同源二聚体生成增多,这样的二聚体不能被 I κ B 有效结合,且缺乏转录激活区,进入细胞核后,可与 NF- κ B 竞争性结合 κ B 序列,抑制 NF- κ B 的转录活性^[14]。此外,不同的细胞、刺激因素以及同一细胞处于不同的病理生理状态,都影响着 NF- κ B 的活化及其调控基因的转录差异性,表明 NF- κ B 信号通路的调节是一条十分精细的调节途径。

1.5 NF- κ B 的功能

1.5.1 NF- κ B 在炎症反应及免疫应答中的作用

现已证实,NF- κ B 参与炎症反应及免疫应答相关基因的表达调控,可高效诱导 100 多种细胞因子如(IL-2、IL-6、IFN β 、TNF α)、粘附分子如(ICAM-1、VCAM-1 和 E-LAM-1)、趋化因子(如 IL-8、补体 C3)、单核细胞趋化蛋白、免疫识别受体和急性期反应蛋白编码基因的表达,同时对参与炎症反应并放大与延续(即级联瀑布效应)多种酶基因的表达也具有重要的调控作用^[15]。NF- κ B 通过调控上述基因的表达,进而影响机体的炎症反应,调控 T、B 细胞的增殖、生长和分化,在体液和细胞免疫中发挥着至关重要的作用。大量实验证明,许多炎症相关性疾病,如牙周炎、(类)风湿性关节炎、多发性硬化症、肾小球性肾炎、多发性神经根炎和全身性炎症反应综合征等急慢性炎症相关疾病的发生及发展过程均与 NF- κ B 过度或持续激活密切相关^[16]。在这些疾病的病理生理机制的研究过程中,均可发现 NF- κ B 呈现过度激活,大量胞浆内的 NF- κ B 复合物易位进入细胞核内,诱导前炎症介质、炎症介质和免疫相关基因的转录与表达,进而趋化大量的中性粒细胞等炎性细胞浸润,并聚积在炎症部位,诱导产生炎症效应分子如一氧化氮和前列腺素等,最终导致炎症反应^[17]。此外,由 NF- κ B 的活化细胞因子如 TNF- α 和 IL-1 β 也可直接活化 NF- κ B,从而建立一种正反馈,扩大了炎症反应,增加了炎症的持久性。

1.5.2 NF- κ B 在细胞增殖和细胞凋亡中的作用

NF- κ B 通过对生长调节蛋白编码基因的转录和表达的促进作用,对细胞增殖进行调节。研究表明,NF- κ B 是 c-myc 启动子的重要调节因素,细胞增殖刺激对 NF- κ B 有激活作用。NF- κ B 能活化细胞周期素 D1(cyclinD1),使细胞从 G1 期向 S 期转化,抑制 NF- κ B 活化,降低细胞周期素 D1 活性和 Rb 蛋白的磷酸化,导致细胞周期延迟。HinZ 等^[18]研究发现,人类 cyclinD1 基因启动子上存在与 NF- κ B 和生长因子结合的位点,NF- κ B 在 G1 期与其启动子 κ B 位点结合后,可启动 cyclinD1 基因的转录表达,促进细胞增殖。显性负性突变子 I κ B 抑制 NF- κ B 后导致血清诱导的 cyclinD1 相关激酶活性下降,推迟 Rb 蛋白的磷酸化,并且 I κ B 抑制 NF- κ B 后在鼠胚纤维原细

胞和 T47D 乳腺癌细胞中促进细胞从 G1-S 期的转化。

NF- κ B 在细胞凋亡中的作用十分复杂,具有双重作用。一方面,NF- κ B 有抑制凋亡的功能,它的抗凋亡活性是通过诱导基因表达实现的,NF- κ B 可直接诱导凋亡抑制因子、TNF 受体相关因子、锌指蛋白 A20、Bcl-2 同系物等抗凋亡基因抑制基因的表达。NF- κ B/Rel 基因缺失或含有 NF- κ B/Rel 抑制剂的细胞,在受到 TNF α 刺激时,则不能产生抗凋亡因子,细胞极易发生凋亡,导致细胞存活能力明显下降。放疗和化疗可激活 NF- κ B 的转录,使 A1/Bfl-1 的表达增加,而增高的 A1/Bfl-1 又可抑制线粒体释放细胞色素 c,降低 caspase-3 的活性,使肿瘤细胞对放疗和化疗的敏感性下降^[19],即 NF- κ B 的激活可抑制肿瘤细胞凋亡。另一方面,NF- κ B 在某些环境下促进细胞的凋亡^[20],最直接的原因就是 NF- κ B 可以刺激凋亡诱导基因及死亡受体 4 和 5 的表达,同时 NF- κ B 还能直接诱导 IL-1、TNF α 及 NOS 等具有促进细胞凋亡的炎症介质和酶的转录。在某些情况下,P65 对某些抗凋亡基因及物质的抑制作用要远远大于其促进作用。

2 NF- κ B 与口腔疾病的研究进展

2.1 NF- κ B 与牙周炎

牙周炎的病因复杂,没有一个单一因素能引起牙周组织的破坏,以致牙齿脱落。牙菌斑是引起牙周病的始动因素,它受到全身防御机制的调控和各种全身及局部因素的影响。NF- κ B 在牙周炎发病中的作用的报道较少,Ambili 等^[21]报道了健康患者与牙周病牙周组织细胞核内和胞浆中 NF- κ B 转录因子(P50/P65)和 Ik B 表达情况,发现 NF- κ B 在牙周病组织中的激活率(75%-90%)明显高于正常组织(5%-30%),而 Ik B 在牙周病组织中的表达(5%)明显低于正常组织(50%),说明 NF- κ B 对牙周病的发生起重要作用。Vardar-Sengul 等^[22]认为 NF- κ B 在人牙龈成纤维细胞(HGF)中发挥作用及 IL-1 β 诱发炎症介质表达,发现 IL-1 β 诱发的基因表达改变与牙周炎病例改变一致,包括炎症因子、趋化因子、转录因子、基质金属蛋白酶、粘附分子、NF- κ B 依赖抗凋亡因子增加,因此在炎症时 NF- κ B 激活阻止了细胞凋亡,HGF 活性降低。破骨细胞可引起牙槽骨的吸收,是牙周炎、骨质疏松和骨溶解的重要细胞,控制破骨细胞的凋亡对牙周炎骨缺损治疗和骨重建有重要意义,Penolazzi^[23]报道了脐带血前体的破骨细胞凋亡发生明显少于外周血的破骨细胞。用特异转录因子圈套分子(decoy molecules)转染破骨细胞分析发现,当 NF- κ B 被去除时,来自外周血中破骨细胞出现凋亡;而脐带血破骨细胞对凋亡有明显抑制作用,由于脐带血来源的破骨细胞中有存活信号 Bcl-2、Bcl-XL 和存活素(Surviving),外周血来源的破骨细胞则无存活信号。因此,NF- κ B 作为信号传导枢纽、细菌等刺激可激活 NF- κ B 并核转移,上调靶基因表达,激活炎症因子调节炎症反应,与牙周疾病的发生密切相关。在炎症早期对 NF- κ B 监控和对信号通路各环节调控,利用抑制 NF- κ B 活性的药物阻断 NF- κ B 信号转导和靶基因表达,有针对性地调控 NF- κ B 的表达,以阻

止炎症反应的产生,达到靶基因的治疗和防止牙周炎的目的^[24]。

2.2 NF- κ B 与口腔扁平苔藓

口腔扁平苔藓(OLP)是一种与自身免疫相关的疾病,其病变的形成、发展及癌变与细胞凋亡和抗凋亡过程密切相关,OLP 上皮细胞及固有层 T 淋巴细胞凋亡的异常导致了 OLP 疾病的发生及病程的迁延,病变组织内的 civatte 小体可能是凋亡产物。Santoro^[24]等应用免疫组织化学技术观察到 NF- κ B 在基底层及基底上层高表达,而在正常粘膜表达呈阴性,其活化程度与固有层 T 淋巴细胞持续浸润关系密切,阳性表达提示与 OLP 的慢性炎症有关。免疫组化检测结果表明,NF- κ B 在基底层及基底上层高表达,而在正常黏膜表达呈阴性,且其的活化程度与固有层 T-LC 持续浸润关系密切,提示与 OLP 的慢性炎症有关。目前认为,这些细胞因子及趋化因子的表达与 OLP 中炎性细胞存活延长、T-LC 带状浸润和病程迁延不愈密切相关。Tamatani 等^[25]用免疫印迹及逆转聚合酶链式反应的方法证实,TNF- α 上述作用是通过激活 NF- κ B 从而上调 Bcl-2 和 Bcl-x 的表达来实现的。Bloor 等^[26]发现 Bcl-2 在 OLP 组基底细胞表达弱或阴性,Bax 在 OLP 组中棘细胞上层表达阳性,淋巴细胞亦见弥漫阳性表达。OLP 病变组织基底层、棘层细胞及固有层浸润淋巴细胞 Bcl-2 阳性表达,而正常黏膜表达阴性,从而进一步证实活化的 NF- κ B 调控 Bcl-2/Bax-x 等在 OLP 中的表达水平的改变与该病损的迁延慢性化、角化上皮增厚萎缩密切相关。NF- κ B 作为细胞内最重要的一种核转录因子,它在细胞因子诱导的基因表达中起关键性的调控作用,并参与许多与炎症和免疫有关基因的调节。同时,它通过调控下游基因如细胞因子及 Bcl-2 家族等的表达参与细胞凋亡的调控。OLP 的病理机制与细胞凋亡及抗凋亡之间的失衡密切相关,因此探讨 OLP 及其相关调节因子在各型 OLP 组织内的表达、分布、活化及其核内转移意义非常重大。

2.3 NF- κ B 与口腔白斑及口腔颌面部肿瘤

口腔粘膜白斑(oral leukoplakia,OLK)是 WHO 确定的一种癌前病变,有转化为鳞状细胞癌的潜能,其转化为鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma,OSCC)的风险比正常人高 50-100 倍。所以,对 OLK 的早期监测具有重要意义^[27]。口腔颌面部肿瘤以癌为最常见,而癌又以鳞状细胞癌最常见,一般占 80%以上,占全身恶性肿瘤的 3%-5%。头颈部鳞癌部分由癌前病变恶性转化而来。因此,监测 OLK 的恶变潜能及 OSCC 的早期诊断对指导临床治疗具有非常重要的意义。GaoWX^[28]采用 DMBA 诱导金地鼠颊囊鳞癌的动物模型,观察从正常颊粘膜、上皮单纯增生、上皮异常增生,到最终演变成鳞癌过程中 NF- κ B 和 IKK α 的表达情况。Western blot 法检测发现,在正常颊粘膜和上皮单纯增生组织中未见明显的 NF- κ B/P65 表达,随着上皮异常增生的出现,NF- κ B/P65 表达增强,在鳞癌组织中,NF- κ B/P65 的表达进一步增强,其中上皮异常增生 NF- κ B/P65 的表达与正常颊粘膜组织中 NF- κ B/P65 的表达有显著性差异。Nakayma^[29]等收集 15 例人口腔粘膜不典型增生组织和 36 例口腔鳞状细胞癌组织,检测 NF- κ B 的活性。实验

验证了 NF- κ B /P65 随着人口腔粘膜从不典型增生到原位癌再进一步发展到浸润癌的表达式明显上调,且阳性染色程度与肿瘤的侵袭性和转移性成正相关,在检测肿瘤有无转移与 NF- κ B /P65 活性关系时发现,NF- κ B /P65 在口腔癌变不同阶段中表达的部位也不同,在正常组织中 NF- κ B /P65 几乎不表达,当发展到不典型增生时角质层下颗粒细胞层可见 NF- κ B /P65 少量表达,但细胞形态学上无变化,而在鳞癌组织中几乎所有癌细胞 NF- κ B /P65 显著表达,表明了 NF- κ B /P65 在口腔鳞状细胞癌中促进其恶性增殖和抗凋亡活性。NF- κ B 可能成为肿瘤治疗中新的靶基因,细胞因子、放疗和化疗药物都因 NF- κ B 的激活而降低治疗效果,因而不同水平、不同层次的抑制 NF- κ B ,cyclinD1 在一定程度上可抑制细胞由 M 期向 S 期过渡,改变转化细胞形态,为口腔鳞状细胞癌分子生物学提供新的理论依据。

2.4 NF- κ B 与正畸力学

正畸中力学刺激可以使牙齿产生移动,其中牙槽骨改建活跃,骨细胞处于迅速的变化过程。核因子 - κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 在全身骨及骨外组织中均有表达,研究表明 RANKL 在牙周组织中的表达情况及其表达变化与破骨细胞生成有关。裘松波^[30]认为正畸牙移动中,压力侧牙周组织中核因子 - κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 的表达在破骨细胞诱导和骨改建中的作用。Collin^[31]等从正畸牙压力侧的阳性表达细胞的分布来看,可能这两种功能形式均在牙周组织骨改建中发挥作用,而机械力作用下,强阳性表达集中在 RANKL 作用的靶细胞(破骨细胞系)周围的细胞内,表明膜整合型可能是正畸牙压力侧骨改建的主要功能形式。另外,位于骨陷窝内的破骨细胞中也可检测到 RANKL 的表达,提示破骨细胞可能还具有自我调控能力。RANKL 系众多诱导破骨细胞分化和功能的系统激素和局部因子的终末途径。RANKL 表达与正畸牙压力侧破骨细胞生成关系密切,提示 RANKL 在牙槽骨改建中发挥了重要作用。

3 展望

核因子 NF- κ B 作为一种普遍存在的转录因子,是多种信号转导途径的汇聚点,在免疫应答、炎症反应、病毒复制、细胞凋亡和细胞增殖中均发挥重要作用。NF- κ B 持续性或者过度表达和活化与急慢性炎症性疾病、肿瘤、神经退行性变疾病和病毒性疾病等的发生、发展有明显的相关性。如果能有效拮抗 NF- κ B 的活化,将达到治疗上述疾病的目的。对 NF- κ B 的研究为我们揭示了口腔疾病的病理生理学机制,但是 NF- κ B 在口腔疾病中的作用机制仍待更深入的研究,为口腔疾病 " 干预治疗 " 的关键靶点提供理论依据和新思路。

参考文献(References)

[1] Shinohara T, Miki T, Nishimura N, et al. Nuclear factor-kappaB dependent expression of metastasis suppressor KA II /CD82 gene in lung cancer cell lines expressing mutant p53 [J]. Cancer Res, 2001, 61 (2): 673~6781

[2] Bours V, Bentires-Alj M, Hellin AC, et al. Nuclear factor-B, cancer and apoptosis [J]. Biochempharmacol, 2000, 60 (8): 1085-1090

[3] Xiao W. Advances in NF-kappaB signal ling transduction and transcription [J]. Cell Mol Immunology 2004, 1(6): 425-435

[4] 陈铁楼, 苏丹, 许兵. NF- κ B 分子生物学特性及其在牙周炎等炎症性疾病中的作用[J]. 口腔医学, 2010, 30(4): 104-106

Chen Tie-lou, Su Dan, Xu Bing. NF- κ B in molecular biology and periodontal diseases such as the role of inflammatory [J]. Stomatology, 2010, 30(4): 104-106

[5] 孙红英, 周国. 核转录因子 - κ B 与口腔扁平苔藓[J]. 国外医学口腔医学分册, 2005, 32(2): 104-106

Sun Hong-ying, Zhou Guo. Nuclear factor- κ B and oral lichen planus [J]. International Journal of Dentistry Volume, 2005, 32(2): 104-106

[6] Bours V, Bentires-Alj M, Hellin AC, et al. Nuclear factor-B, cancer and apoptosis[J]. Biochempharmacol, 2000, 60(8): 1085-1090

[7] Schmitz O, Juhl CB, and Hollingdal M, et al. Irregular circulating insulin concentrations in type 2 diabetes mellitus: an inverse relationship between circulation free fatty acid and the disorders of an insulin time series in diabetic and healthy individuals [J]. Metabolism, 2001, 50 (1): 41-46

[8] 张劲松, 王兴宇, 单佑安. 转录因子 NF - κ B 的研究进展[J]. 科学通报, 2002, 47 (5): 323-329

Zhang Jin-song, Wang Xin-yu, San You-an. Transcription factors NF - κ B research progress [J]. Chinese Science Bulletin, 2002, 47 (5): 323-329

[9] 邢雁霞. 核因子 - κ B 信号通路的研究进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2006, 7(6): 705-706

Xin Yan-xia. Nuclear factor - κ B signal transduction research progress[J]. Journal of Qiqihar Medical College, 2006, 7(6): 705-706

[10] Suzuki T. Role of NF- κ B in Macrophage Activation (review) In Endotoxin in Health and Disease ends by DC Morrison, H Braden, S Opal and S Vogel [M]. Marcel Decker, NY N.Y, 1999, 502-520

[11] Mercuric F, Zhu H, and Murray Dew, et al. IKK-1 and IKK-2: Cytokine-activated I kappa B kinases essential for NF- κ B activation [J]. Science, 1997, 287: 860-866

[12] Whiteside ST, Epilate JC, Rice NR, et al. I kappa-B epsilon, a novel member of the I kappa B family, controls RelA and cRel NF-kappa B activity [J]. EMBOJ, 1997, 16: 1413-1426

[13] 林振和. 核因子 - κ B 信号转导途径的调节研究进展[J]. 外国医学免疫学分册, 2004, 27(4): 234-238

Lin Zhen-he. Nuclear factor - κ B signaling pathway of regulating research progress [J]. Foreign medical immunology anthology, 2004, 27(4): 234-238

[14] 袁洪峰, 贺翔鸽. 核因子 κ B 与眼科疾病的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(1): 132-136

Yuan Hong-feng, He Xiang-Ge. Research progress of NF- κ B and oculopathy [J]. International Journal of Ophthalmology, 2008, 8(1): 132-136

[15] Xiao W. Advances in NF-kappaB signal ling transduction and transcription [J]. Cell Mo Immune, 2004, 1(6): 425~435

- [16] Yamamoto Y, Gaynor RB. Role of the NF-kappaB pathway in the pathogenesis of human disease states [J]. *Curr Mol Med* 2001, 1(3): 287-296
- [17] 邢飞跃, 赵克森, 姜勇. NF- κ B 的信号通路与阻断策略[J]. *中国病理生理杂志*, 2003, 19(6): 849-855
Xing Fei-yue, Zhao Ke-sen, Jiang Yong. Signal transduction pathway and blocking strategies of NF- κ B [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2003, 19(6): 849-855
- [18] Hinz M, Krapfmann D, Eichten A, et al. NF-KappaB Function in growth control: regulation of eyeing Ilex Pressboard GO/G1-to-S-Phase transition [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(4): 269~268
- [19] Karin M. NF-kappaB and cancer: mechanisms and targets [J]. *Mol Carcinogen*, 2006, 45(6): 355-361
- [20] Shishodia S, Aggarwal IB. Nuclear factor-kappa B activation: a question of life or death [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 31, 35(1): 28-40
- [21] Chung WO, Hansen SR, Rao D, et al. Protease activated receptor signaling increase epithelial antimicrobial peptide expression [J]. *Immunol*, 2004, 173(8): 6165-5170
- [22] Vardar-Sengul S, Arora H, et al. Expression profile of human gingival fibroblasts induced by interleukin beta reveals central role of nuclear factor-kappaB in stabilizing human gingival fibroblasts during inflammation [J]. *Periodontol*, 2009, 80(5): 833-849
- [23] Penolazzi L, Pocaterra B, Tavanti E, et al. Human osteoclasts differentiated from umbilical cord blood precursors are less prone to apoptotic stimuli than Osseous casts from peripheral blood [J]. *Apoptosis*, 2008, 13(4): 553-561
- [24] 陈铁楼. NF- κ B 的激活、阻断及牙周病的关心研究[J]. *同济大学学报*, 2010, 31(3): 104-106
Chen Tie-lou. NF- κ B of activation, blocking and periodontal disease care research [J]. *Journal of Tongji University (Medical Science)*, 2010, 31(3): 104-106
- [25] Santoro A, Maforanaa B, ardellini E, et al. NF- κ B expression in oral and coetaneous lichen Planes [J]. *Patrol*, 2003, 20: 406-472
- [25] T amatan M, Che YH, Matsuzaki H, et al. Tumor necrosis factor induces Bcl-2 and Bcl-x expression through NF- κ B activation in primary hippocampus neurons [J]. *Boil Chem.*, 1999, 274 (13): 8531-8538
- [26] Balvinder K, Bloor MSc, PhD, et al. Quantitative assessment of apoptosis in oral lichen planes [J]. *Oral Surge Oral Patrol Oral Radial Ended*, 1999, 88(2): 187-195
- [27] Clawson RA, Leuko Plakia and oral earner [J]. *Dental Abstruse*, 1970, 15(1): 32-35
- [28] Cao WX, Mo H. Expression of nuclear transcription factor kappaB in hamster buccal pouch carcinogenesis [J]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2005, 23(4): 282-285
- [29] Nakayama H, Ikebe T, Beppu M, et al. High expression levels of nuclear factor KappaB, I kappaB kinase α and Act kinase in squamous cell carcinoma of the oral cavity [J]. *Cancer*, 2001, 92(12): 3037-3044
- [30] 裘松波, 杨健谭, 颖徽. 核因子- κ B 受体活化因子配体在大鼠正畸牙压力侧牙周组织中的表达 [J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2005, 15(2): 76-79
Qiu Song-bo, Yang Jian, Tan Ying-hui. Expression of RANKL at the compressive side during orthodontic tooth movement in rats [J]. *Chinese Journal of Conservative Dentistry*, 2005, 15(2): 76-79
- [31] Collin - Osdoby P, Rothe L, Anderson F, et al. Precept to activator of NF- κ B and Osseous protease in expression by human micro vascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human Osseous castor genesis [J]. *Biol Chem*, 2001, 276 (23): 20659-20672