

组蛋白去乙酰化酶抑制剂 RGFP109 逆转胶质母细胞瘤 U251 细胞对替莫唑胺耐药性的机制研究

管晨峰^{1*}, 李玉珍¹, 张开礼¹, 李宗阳², 黄国栋^{2#} (1. 中山大学附属第八医院药学部, 广东深圳 518000; 2. 深圳大学附属第一医院神经外科, 广东深圳 518035)

中图分类号 R361⁺.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3091-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.18

摘要 目的: 研究组蛋白去乙酰化酶抑制剂 RGFP109 逆转胶质母细胞瘤 U251 细胞的耐药性机制。方法: 建立对替莫唑胺 (TMZ) 耐药的 TR/U251 细胞, 试验分为正常对照组、TMZ 组 (40 $\mu\text{mol/L}$) 和 TMZ (40 $\mu\text{mol/L}$) + RGFP109 (0~120 $\mu\text{mol/L}$) 不同浓度组, 加入相应药物作用 24 h 后, CCK-8 法检测细胞存活率, 计算半数抑制浓度 (IC_{50})。TUNEL 法和 Annexin V/PI 法检测正常对照组、TMZ 组和 TMZ+RGFP109 (42 $\mu\text{mol/L}$) 组细胞的凋亡情况, 免疫印迹法检测 3 组细胞中 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (MGMT)、存活蛋白 (Survivin)、B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2)、B 淋巴瘤细胞瘤 xL (Bcl-xL) 蛋白表达, 凝胶迁移实验检测 3 组细胞中 p65 乙酰化水平及其与 κB -DNA 的结合能力。结果: 与正常对照组和 TMZ 组比较, TMZ+RGFP109 不同浓度组细胞存活率明显降低 ($P < 0.05$), 且呈浓度依赖性。当 RGFP109 浓度为 42 $\mu\text{mol/L}$ 时, TMZ 对 TR/U251 细胞的敏感性与 U251 细胞相同。与正常对照组比较, TMZ 组细胞中 MGMT、Survivin、Bcl-2、Bcl-xL 蛋白表达均增强 ($P < 0.01$), p65 乙酰化水平无明显变化, 但 p65 与 κB -DNA 的结合能力增强 ($P < 0.01$)。与 TMZ 组比较, TMZ+RGFP109 组细胞中 MGMT、Survivin、Bcl-2、Bcl-xL 蛋白表达均减弱 ($P < 0.01$), p65 乙酰化水平增强 ($P < 0.01$), p65 与 κB -DNA 的结合能力减弱 ($P < 0.01$)。结论: RGFP109 可通过下调转录因子 κB 调节的抗凋亡蛋白表达, 减弱 p65 与 κB -DNA 的结合来逆转 U251 细胞对 TMZ 耐药。

关键词 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 RGFP109; 转录因子 κB ; 替莫唑胺; 胶质母细胞瘤 U251 细胞; 乙酰化

Study on the Mechanism of Histone Deacetylase Inhibitor RGFP109 in Reversing Resistance of Glioma U251 Cells to Temozolomide

GUAN Chenfeng¹, LI Yuzhen¹, ZHANG Kaili¹, LI Zongyang², HUANG Guodong² (1. Dept. of Pharmacy, the Eighth Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Guangdong Shenzhen 518000, China; 2. Dept. of Neurosurgery, the First Hospital Affiliated to Shenzhen University, Guangdong Shenzhen 518035, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the mechanism of histone deacetylase inhibitor RGFP109 in reversing resistance of glioma U251 cells. METHODS: TR/U251 cells resistance to temozolomide (TMZ) was established. The test was divided into normal control group, TMZ group (40 $\mu\text{mol/L}$) and TMZ (40 $\mu\text{mol/L}$) + RGFP109 (0-120 $\mu\text{mol/L}$) different concentrations groups. After 24 h of adding into related medicines, CCK-8 was used to detect the cell survival rate and calculate the half inhibitory concentration (IC_{50}). TUNEL and Annexin V/PI were used to detect the cell apoptosis in normal control group, TMZ group and TMZ+RGFP109 (42 $\mu\text{mol/L}$) group. Immunoblotting was used to detect the O6-methyl guanine-DNA methyltransferase (MGMT), Survivin, B lymphoma 2 (Bcl-2), B lymphoma xL (Bcl-xL) protein expression; and gel migration test was used to detect the p65 acetylation level and its binding capacity with κB -DNA. RESULTS: Compared with normal control group, cell survival rate in TMZ+RGFP109 different concentrations groups was obviously decreased ($P < 0.05$), showing a concentration-dependent manner. When the RGFP109 concentration was 42 $\mu\text{mol/L}$, the sensitivity of TMZ to TR/U251 cells was the same with U251 cells. Compared with normal control group, MGMT, Survivin, Bcl-2, Bcl-xL protein expressions in cells of TMZ groups were enhanced ($P < 0.01$); p65 acetylation level had no obvious changes, while the binding capacity of p65 and κB -DNA was strengthened ($P < 0.01$). Compared with TMZ group, MGMT, Survivin, Bcl-2, Bcl-xL protein expressions in cells of TMZ groups were weakened ($P < 0.01$); p65 acetylation level was enhanced ($P < 0.01$); and the binding capacity of p65 and κB -DNA was weakened ($P < 0.01$). CONCLUSIONS: RGFP109 can reverse the resistance of U251 cells to TMZ by down-regulating the anti-apoptotic protein expressions adjusted by transcription factor κB (NF- κB) and weakening the binding of p65 and κB -DNA.

KEYWORDS Histone deacetylase inhibitor RGFP109; Transcription factor κB ; Temozolomide; Glioma U251 cells; Acetylation

胶质母细胞瘤是最常见的中枢神经系统 (CNS) 恶性

* 主管药师。研究方向: 神经肿瘤、临床药理学。电话: 0755-83982222-30876。E-mail: guanf1117@sina.com

通信作者: 主任医师, 教授, 博士。研究方向: 神经内镜、脑肿瘤基础和临床。电话: 0755-83366388-3118。E-mail: jxgd211@163.com

性肿瘤。烷化剂替莫唑胺 (TMZ) 是胶质母细胞瘤化疗的主要药物, 但其耐药性很大程度上减弱了其化疗效果。研究表明, 转录因子 κB (NF- κB) 的丝氨酸磷酸化水平在胶质母细胞瘤中较高, 其可导致各种细胞因子和原癌蛋白的表达失调^[1]。因此, 抑制 NF- κB 的活化可能成

为解决胶质母细胞瘤耐药性的重要途径。

研究发现,组蛋白乙酰化酶(HAT)和去乙酰化酶(HDAC)在NF- κ B翻译后修饰过程中发挥着重要的作用^[2]。以组蛋白乙酰化和去乙酰化酶(HDAC1和HDAC3)去乙酰化为代表的可逆性进程,影响着p65与 κ B-DNA的相互作用,从而调节NF- κ B的转录进程,进而可能对克服胶质母细胞瘤耐药性产生重要影响。RGFP109是二苯胺庚二酸类HDAC1和HDAC3的选择性抑制剂,具有良好的血脑屏障透过率,其针对帕金森病治疗的应用研究已进入临床研究阶段,具有良好的应用前景。本文以胶质母细胞瘤U251细胞为研究对象,研究RGFP109逆转U251细胞的耐药性的机制。

1 材料

1.1 仪器

CKX41倒置相差显微镜(日本Olympus公司);后置荧光显微镜(德国Leica公司);Multiskan go 1510酶标仪(美国赛默飞公司);TDL-5013台式离心机(上海安亭科学化学仪器厂)。

1.2 药品与试剂

TMZ胶囊(美国Merck Sharp & Dohme公司,批号:H20080313,规格:每粒20 mg);RGFP109原料药(美国Selleck公司,批号:S729201,纯度:99.17%);高糖DMEM培养基和胎牛血清(FBS)均购自美国Gibco公司;TUNEL细胞凋亡检测试剂盒(瑞士Roche公司);膜联蛋白V(Annexin V)/碘化丙啶(PI)检测试剂盒(美国Invitrogen公司);兔源甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)、存活蛋白(Survivin);B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)、B淋巴细胞瘤xL(Bcl-xL)单克隆抗体(美国Santa Cruz公司);NF- κ B p65和乙酰化赖氨酸残基鼠单克隆抗体(美国Abcam公司);LightShift化学发光凝胶迁移实验(EMSA)试剂盒(美国Pierce Biotechnology公司)。

1.3 细胞

人恶性胶质母细胞瘤U251细胞株购自中国科学院生物化学和细胞生物学研究所。

2 方法

2.1 细胞培养

将U251细胞培养于含10% FBS的DMEM培养基中(添加链霉素、青霉素各100 u/mL),在含5% CO₂、饱和湿度的37℃恒温培养箱中孵育,每隔3 d以0.25%胰酶消化、传代,并取部分对数生长期细胞悬浮于含10%二甲基亚砜(DMSO)、20% FBS、70% DMEM的细胞冻存液中,置于液氮保存。

2.2 耐药菌株的建立

采用前期研究^[3]中已建立的稳定耐TMZ的U251细胞(TR/U251细胞)进行试验,已测得TMZ对TR/U251细胞的半数抑制浓度(IC₅₀)为(283.45 ± 22.38) μmol/L,对

亲本U251细胞的IC₅₀为(39.88 ± 6.25) μmol/L。

2.3 分组与给药

以TMZ对亲本U251细胞的IC₅₀为TMZ联合用药浓度。将TR/U251细胞分为正常对照组、TMZ组(40 μmol/L)和TMZ(40 μmol/L)+RGFP109(20、40、60、80、100、120 μmol/L)不同浓度组,通过细胞活性检测细胞存活率,筛选实现TMZ耐药性逆转的RGFP109联合用药浓度。再将试验进一步分为正常对照组、TMZ组、TMZ(40 μmol/L)+RGFP109(筛选所得浓度)组。

2.4 细胞活性测定

取对数生长期细胞接种于96孔板,每孔含2 500个细胞,37℃下培养24 h,按“2.3”项下分组加入含相应药物的培养基100 μL,每组设6个复孔,作用24 h。弃原培养液,每孔添加含10% CCK-8的培养液100 μL,继续37℃下培养2 h后酶标仪检测450 nm波长处的光密度(OD),计算细胞存活率。细胞存活率(%) = 给药组OD值/正常对照组OD值 × 100%。试验重复2次。

2.5 TUNEL法检测细胞凋亡

取对数生长期细胞种植于细胞爬片(7.5 × 10⁵ mL⁻¹)上培养24 h,按“2.3”项下分组给药,作用24 h,按照TUNEL试剂盒说明书进行染色,用后置荧光显微镜观察细胞凋亡情况(共计200个细胞)。

2.6 Annexin V/PI法检测细胞凋亡

取对数生长期细胞种植于6孔板(7.5 × 10⁵ mL⁻¹)中培养24 h,按“2.3”项下分组给药,作用24 h,按照Annexin V/PI检测试剂盒说明书进行染色,用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

2.7 免疫印迹法检测细胞中NF- κ B通路相关因子的蛋白表达

取对数生长期细胞种植于6孔板(7.5 × 10⁵ mL⁻¹)中培养24 h,按“2.3”项下分组给药,作用24 h,分别加入细胞裂解液充分裂解细胞,提取蛋白。二喹啉甲酸(BCA)法测定蛋白浓度,确定蛋白电泳上样体积。用10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白,转移至聚偏氟乙烯膜(PVDF),5%脱脂奶粉室温封闭,洗膜,加入一抗(1:500)溶液中4℃孵育过夜,加入二抗(1:1 000)室温孵育1 h,漂洗。滴加增强化学发光(ECL)液后,在凝胶成像系统中曝光,用Quantity One软件统计各抗体条带灰度值。以MGMT、Survivin、Bcl-2、Bcl-xL与内参GAPDH灰度值的比值表示对应蛋白的相对表达量。

2.8 EMSA检测细胞中p65与 κ B-DNA的结合能力

取对数生长期的细胞种植于6孔板(7.5 × 10⁵ mL⁻¹)中培养24 h,按“2.3”项下分组给药,作用12 h,提取细胞核蛋白,然后按照EMSA试剂盒说明书操作,采用生物发光法进行显色,检测p65与 κ B-DNA的结合能力。

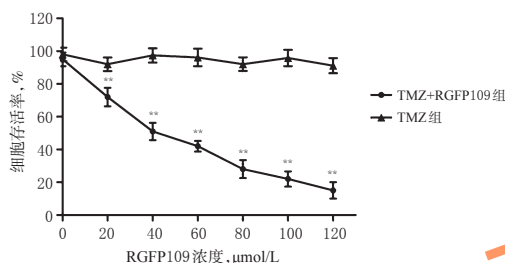
2.9 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以单因素方差分析(One-way ANOVA)方法进行比较,在多组间差异有统计学意义后,采用Newman-Keuls进行两两比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 RGFP109浓度的筛选结果

与正常对照组(细胞存活率为100%)和TMZ组比较, TMZ+RGFP109(20~120 $\mu\text{mol/L}$)不同浓度组细胞存活率明显降低($P < 0.01$),并呈浓度依赖性。当RGFP109浓度为42 $\mu\text{mol/L}$ 时, TMZ对TR/U251细胞的敏感性与本U251细胞相同,因此选择42 $\mu\text{mol/L}$ 作为TMZ+RGFP109组中RGFP109的浓度。TMZ+RGFP109组和TMZ组细胞存活率的测定结果见图1。



注:与TMZ组比较, ** $P < 0.01$

Note: vs. TMZ group, ** $P < 0.01$

图1 TMZ+RGFP109组和TMZ组细胞存活率的测定结果

Fig 1 Determination results of cell survival rate in TMZ+RGFP109 group and TMZ group

3.2 细胞凋亡情况

与正常对照组和TMZ组比较, TMZ+RGFP109组细胞的凋亡数明显增加,证实RGFP109逆转了TR/U251细胞的耐药性,增强了TMZ的细胞毒性作用。各组细胞凋亡情况的荧光图见图2,流式图见图3。

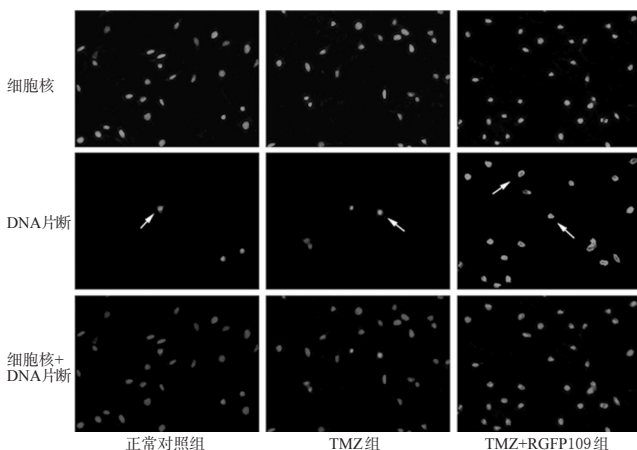


图2 各组细胞凋亡情况的荧光图

Fig 2 Fluorescence diagram of cell apoptosis in each group

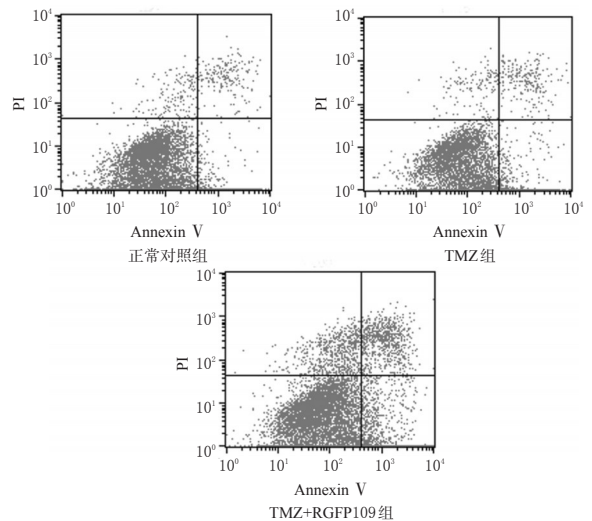


图3 各组细胞凋亡情况的流式图

Fig 3 Flow cytometry of cell apoptosis in each group

3.3 细胞中NF- κ B通路相关因子的蛋白表达

与正常对照组比较, TMZ组TR/U251细胞中MGMT、Survivin、Bcl-2和Bcl-xL的蛋白表达明显增强($P < 0.01$)。与TMZ组比较, TMZ+RGFP109组TR/U251细胞中MGMT、Survivin、Bcl-2和Bcl-xL的蛋白表达明显降低($P < 0.01$)。各组细胞中MGMT、Survivin、Bcl-2、Bcl-xL蛋白表达的电泳图见图4,测定结果见图5。

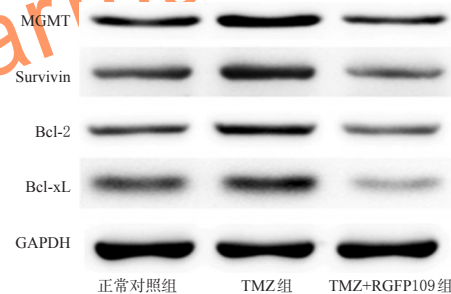


图4 各组细胞中MGMT、Survivin、Bcl-2、Bcl-xL蛋白表达的电泳图

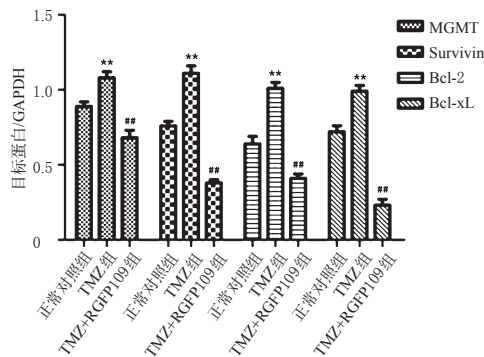
Fig 4 Electrophoresis chart of MGMT, Survivin, Bcl-2, Bcl-xL protein expressions in cells in each group

3.4 细胞中p65与 κ B-DNA的结合情况

与正常对照组和TMZ组比较, TMZ+RGFP109组细胞中乙酰化的赖氨酸残基增加, p65乙酰化水平显著增强($P < 0.01$), 而p65- κ B-DNA表达明显减弱($P < 0.01$)。由此证明RGFP109导致了p65乙酰化增强, 减弱了p65与其 κ B-DNA结合的能力, 阻断了NF- κ B通路的活化。各组细胞中p65乙酰化水平及其与 κ B-DNA结合的电泳图见图6,测定结果见图7。

4 讨论

有研究显示, NF- κ B和相关肿瘤抑制基因的异常活化能促进胶质母细胞瘤细胞抵抗TMZ^[2-4]。本研究结果



注:与正常对照组比较,** $P < 0.01$;与TMZ组比较,## $P < 0.01$
Note: vs. normal control group, ** $P < 0.01$; vs. TMZ group, ## $P < 0.01$

图5 各组细胞中MGMT、Survivin、Bcl-2、Bcl-xL蛋白表达的测定结果

Fig 5 Determination results of MGMT, Survivin, Bcl-2, Bcl-xL protein expressions in cells in each group

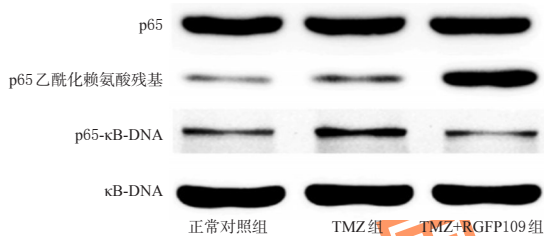
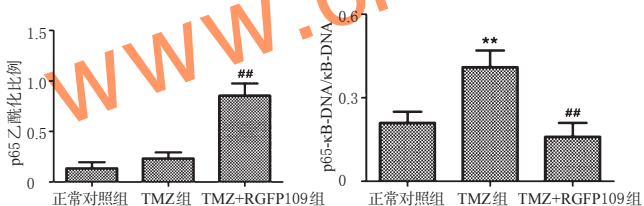


图6 各组细胞中p65乙酰化水平及其与kappaB-DNA结合的电泳图

Fig 6 Electrophoresis chart of the p65 acetylation level and its binding with kappaB-DNA in cells in each group



注:与正常对照组比较,** $P < 0.01$;与TMZ组比较,## $P < 0.01$
Note: vs. normal control group, ** $P < 0.01$; vs. TMZ group, ## $P < 0.01$

图7 各组细胞中p65乙酰化水平及其与kappaB-DNA结合的测定结果

Fig 7 Determination results of the p65 acetylation level and its binding with kappaB-DNA in cells in each group

也证明了RGFP109通过抑制NF- κ B介导的转录后修饰克服了细胞对TMZ的抵抗性^[5]。作为经典核转录因子,NF- κ B的活化进程历经众多的翻译后修饰^[6-7],其中乙酰化更是NF- κ B反式激活的关键步骤^[8-9]。因此,笔者集中探讨了RGFP109介导NF- κ B通路的调节机制。

笔者曾在预试验中建立了多种胶质母细胞瘤细胞

株,并初步观察到RGFP109能减弱细胞株对TMZ的耐药性以及增强TMZ诱导的细胞毒性。在本研究中,笔者使用TMZ和RGFP109共处理TR/U251细胞的方法来评估作用效果,并最终阐明了RGFP109减弱TR/U251细胞对TMZ的耐药性以及增强TMZ诱导的细胞毒性的机制。在本研究中,笔者还发现NF- κ B诱导上调的抗凋亡蛋白可能与TMZ抵抗性的增强有关,并发现RGFP109能显著降低TR/U251细胞中NF- κ B调节的抗凋亡蛋白MGMT、Survivin、Bcl-2和Bcl-xL的表达。进一步的免疫共沉淀结果分析表明,与正常对照组和TMZ组比较,TMZ+RGFP109组细胞乙酰化的赖氨酸残基的增加,显著增强了p65乙酰化水平。

此外,通过进一步的EMSA,证明了p65的乙酰化降低了其结合kappaB-DNA的能力,是导致NF- κ B通路的活化受阻的重要原因。这也证明了RGFP109导致的p65乙酰化增强,减弱了p65与其kappaB-DNA结合的能力,阻断了NF- κ B通路的活化,进而抑制kappaB-靶基因的表达,导致TR/U251细胞中NF- κ B调节的抗凋亡蛋白MGMT、Survivin、Bcl-2和Bcl-xL的表达水平降低,逆转了对TMZ的化疗抵抗作用。此外,RGFP109良好的血脑屏障透过作用、较强的中枢神经系统组织代谢分布作用,以及对细胞组织的低毒性,都预示着RGFP109在胶质母细胞瘤化疗抵抗的逆转过程中有着良好的临床治疗价值。

参考文献

- [1] Li ZY, Zhang C, Zhang Y, *et al.* A novel HDAC6 inhibitor tubastatin A: controls HDAC6-p97/VCP-mediated ubiquitination-autophagy turnover and reverses temozolomide-induced ER stress-tolerance in GBM cells[J]. *Cancer Lett*, 2017, doi:10.1016/j.canlet.2017.01.025.
- [2] Bredel M, Bredel C, Juric D, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha-induced protein 3 as a putative regulator of nuclear factor-kappaB-mediated resistance to O6-alkylating agents in human glioblastomas[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(2): 274-287.
- [3] Greene WC, Chen LF. Regulation of NF-kappaB action by reversible acetylation[J]. *Novartis Found Symp*, 2004, doi: 10.1002/0470862637.
- [4] Vermeulen L, De Wilde G, Van Damme P, *et al.* Transcriptional activation of the NF-kappaB p65 subunit by mitogen- and stress-activated protein kinase-1 (MSK1)[J]. *EMBO*, 2003, 22(6): 1313-1324.
- [5] Perkins ND, Gilmore TD. Good cop, bad cop: the different faces of NF-kappaB[J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(5): 759-772.
- [6] Malvaez M, McQuown SC, Rogge GA, *et al.* HDAC3-selective inhibitor enhances extinction of cocaine-seeking behavior in a persistent manner[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(7): 2647-2652.

半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中TLRs/NF- κ B通路相关因子表达的影响

赵增强*(南阳医学高等专科学校中医系,河南南阳 473061)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3095-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.19

摘要 目的:观察半夏泻心汤对溃疡性结肠炎(UC)大鼠结肠组织中核转录因子 κ B p65(NF- κ B p65)、NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B- α)及Toll样受体4(TLR4)表达的影响,探讨其治疗UC的可能机制。方法:将大鼠随机分为正常组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、柳氮磺吡啶肠溶片(SASP,阳性对照,0.3 g/kg)和半夏泻心汤低、中、高剂量组(3.9、7.8、11.7 g/kg),每组8只。除正常组外,其余各组大鼠均采用三硝基苯磺酸-乙醇法复制UC模型。成模后,ig给药,每天1次,连续3周。给药结束后,检测各组大鼠结肠组织中NF- κ B p65、I κ B- α 、TLR4 mRNA及蛋白的表达。结果:与正常组比较,其余各组大鼠结肠组织中NF- κ B p65、I κ B- α 、TLR4 mRNA及蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$)。与模型组比较,各给药组大鼠结肠组织中NF- κ B p65、I κ B- α 、TLR4 mRNA及蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$);半夏泻心汤具有一定的剂量依赖性,且高剂量组大鼠结肠组织中上述水平的降低程度均高于SASP组($P<0.05$)。结论:半夏泻心汤可下调UC大鼠结肠组织中NF- κ B p65、I κ B- α 及TLR4 mRNA及蛋白的表达,这可能是其治疗UC的作用机制之一。

关键词 半夏泻心汤;溃疡性结肠炎;核转录因子 κ B p65;NF- κ B抑制蛋白 α ;Toll样受体4

Effect of Banxia Xiexin Decoction on Expression of TLRs/NF- κ B Pathway Related Factors in Colon Tissue of Rats with Ulcerative Colitis

ZHAO Zengqiang(Dept. of TCM, Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473061, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effect of Banxia Xiexin decoction on nuclear transcription factor κ B p65 (NF- κ B p65), NF- κ B inhibitory protein α (I κ B- α) and Toll-like receptor 4 (TLR4) in colon tissue of rats with ulcerative colitis (UC), and explore the possible mechanism for UC treatment. METHODS: Rats were randomly divided into normal group (normal saline), model group (normal saline), Sulfasalazine enteric coated tablet (SASP, positive group, 0.3 g/kg), Banxia Xiexin decoction low-dose, medium-dose, high-dose groups (3.9, 7.8, 11.7 g/kg), 8 in each group. Except for normal group, other groups were used trinitrobenzene sulfonic acid-ethanol method to reduce UC model. After modeling, they were administrated, ig, once a day, for 3 weeks. After administration, NF- κ B p65, I κ B- α , TLR4 mRNA and protein expressions in colon tissue of rats in each group were detected. RESULTS: Compared with normal group, NF- κ B p65, I κ B- α , TLR4 mRNA and protein expressions in colon tissue of rats in other groups were significantly increased ($P<0.05$). Compared with model group, NF- κ B p65, I κ B- α , TLR4 mRNA and protein expressions in colon tissue of rats in each administration group were significantly decreased ($P<0.05$); showing certain dose-dependent, and the decreasing degree of above indexes in colon tissue of rats in Banxia Xiexin decoction high-dose group were higher than SASP group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Banxia Xiexin decoction can down-regulate the NF- κ B p65, I κ B- α , TLR4 mRNA and protein expressions in colon tissue of UC rats, which may be one of the mechanisms for UC treatment.

KEYWORDS Banxia Xiexin decoction; Ulcerative colitis; Nuclear transcription factor κ B p65; NF- κ B inhibitory protein α ; Toll-like receptor 4

[7] Johnston TH, Huot P, Damude S, et al. RGFP109, a histone deacetylase inhibitor attenuates L-DOPA-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned marmoset: a proof-of-concept study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(2):260-264.

[8] Liu E, Wu J, Cao W, et al. Curcumin induces G₂/M cell

* 硕士,讲师。研究方向:中医药防治脑血管及消化系统疾病。
电话:0377-63526128。E-mail:zjlzjlny@126.com

cycle arrest in a p53-dependent manner and upregulates ING4 expression in human glioma[J]. *J Neurooncol*, 2007, 85(3):263-270.

[9] Perkins ND. Post-translational modifications regulating the activity and function of the nuclear factor kappa B pathway[J]. *Oncogene*, 2006, 25(51):6717-6730.

(收稿日期:2017-02-17 修回日期:2017-06-01)

(编辑:邹丽娟)