



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.012
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.012
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(10):1363-1372.

· 基础研究 ·

结直肠癌细胞中NF- κ B活化与TRAF6、CCR5及PTEN/PI3K通路的关系及作用

何亚琴¹, 苏进达², 赵少辉², 王健³, 谢小亮³

(宁夏医科大学总医院 1. 外科学研究室 3. 结直肠外科, 宁夏银川 750004; 2. 宁夏医科大学, 宁夏银川 750004)

摘要

背景与目的: NF- κ B的活化在多种恶性肿瘤的发生、发展中起了重要的作用。研究发现, 趋化因子受体5 (CCR5)、肿瘤坏死因子受体相关因子6 (TRAF6) 以及PTEN/PI3K通路相关蛋白均在恶性肿瘤中异常表达。因此, 本研究探讨以上分子在结直肠癌细胞中的作用及相互关系。

方法: 分别用Western blot、CCK-8实验、Transwell法检测结直肠癌HT29和SW480细胞经Maraviroc (CCR5抑制剂)、MG132 (TRAF6抑制剂) 和NF-BAY (NF- κ B抑制剂) 处理后, 各蛋白表达的变化, 以及增殖、迁移、侵袭能力的变化。

结果: 在两种结直肠癌细胞中, 抑制CCR5蛋白后, PI3K的表达降低, PTEN表达升高 (均 $P<0.05$), TRAF6和NF- κ B表达无明显变化 (均 $P>0.05$); 抑制TRAF6蛋白后, PI3K和CCR5表达降低, PTEN表达升高 (均 $P<0.05$), NF- κ B的表达无明显变化 (均 $P>0.05$); 抑制NF- κ B表达后, CCR5、TRAF6和PI3K表达降低, PTEN表达升高 (均 $P<0.05$)。三种抑制剂均可明显降低两种结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力 (均 $P<0.05$)。

结论: 结直肠癌细胞中存在NF- κ B异常活化, 后者可能通过上调TRAF6与CCR5的表达, 抑制抑癌分子PTEN的活性, 从而导致促癌分子PI3K及其通路的活性升高。

关键词

结直肠肿瘤; NF- κ B; 肿瘤坏死因子受体相关肽和相关蛋白质类; 受体, CCR5
中图分类号: R735.3

Association of NF- κ B activation with TRAF6, CCR5 and PTEN/PI3K pathway and its role in colorectal cancer cells

HE Yaqin¹, SU Jinda², ZHAO Shaohui², WANG Jian³, XIE Xiaoliang³

(1. Department of Surgical Research 3. Department of Colorectal Surgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

Abstract

Background and Aims: The activation of NF- κ B plays a crucial role in development and progression of various malignant tumors. Studies demonstrated abnormal expressions in tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) and proteins associated with PTEN/PI3K signaling pathway in

基金项目: 宁夏回族自治区“十三五”重点研发计划基金资助项目 (2016BZ02); 宁夏回族自治区重点研发计划基金资助项目 (2021BEG03086)。

收稿日期: 2022-08-16; **修订日期:** 2022-09-21。

作者简介: 何亚琴, 宁夏医科大学总医院助理研究员, 主要从事肠道免疫方面的研究。

通信作者: 谢小亮, Email: xxl811001@126.com

malignant tumors. Therefore, this study investigated the expressions of molecules mentioned above and their relations in colorectal cancer cells.

Methods: In colorectal cancer HT29 and SW480 cells after treatment with Maraviroc (CCR5 inhibitor), MG132 (TRAF6 inhibitor), or NF-BAY (NF- κ B inhibitor), the changes in the expressions of those proteins, as well as in proliferation, migration and invasion abilities were detected by Western blot, CCK-8 assay and Transwell assay, respectively.

Results: In the two types of colorectal cancer cells, the PI3K expression was decreased and the PTEN expression was increased (all $P < 0.05$), while the expressions of TRAF6 and NF- κ B showed no significant changes (all $P > 0.05$) after inhibition of CCR5 protein; the expressions of PI3K and CCR5 were decreased and PTEN expression was increased (all $P < 0.05$), while the NF- κ B expression did not significantly change (both $P > 0.05$) after inhibition of TRAF6 protein; the expressions of CCR5, TRAF6 and PI3K were decreased and PTEN expression was increased after inhibition of NF- κ B expression (all $P < 0.05$). The proliferation, migration and invasion abilities in the two types of colorectal cancer cells were significantly suppressed by the treatment of any of the three inhibitors (all $P < 0.05$).

Conclusion: There is constitutive activation of the NF- κ B in colorectal cancer cells, which may inhibit the activity of tumor suppressor molecule PTEN, and thereby lead to the increased activity of tumor-promoting molecule PI3K as well as its pathway through up-regulating the expressions of TRAF6 and CCR5.

Key words

Colorectal Neoplasms; NF- κ B; Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Peptides and Proteins; Receptors, CCR5

CLC number: R735.3

结直肠癌是全世界最常见的癌症之一，是癌症死亡的主要原因^[1]。肠癌患者在诊断时，根据临床分期系统（I~IV）进行分层，据统计^[2]，约有20%~25%的结肠癌患者患有转移性疾病，另有25%的患者在随访期间会发生转移。因此，迫切需要寻找精确的生物标志物，改善诊断、预防和治疗癌症手段，提高患者生存率。

核因子 κ B（nuclear kappa B，NF- κ B）异常激活是肠癌恶性肿瘤中最重要的病因之一^[3]。激活的NF- κ B导致亚单位p65结合DNA能力增强，并诱导炎症、细胞增殖、癌细胞增殖等^[4]。NF- κ B作为炎症的主要调节因子，在不同癌症中发现NF- κ B的多个靶基因表达严重失调。Xu等^[5]研究发现罗伯酸（roburic acid）以高亲和力直接与肿瘤坏死因子结合，强力阻断NF- κ B信号传导，进而抑制肿瘤生长。Bakshi等^[6]报道体外试验发现西红花苷可抑制NF- κ B活化，降低血管生成和肿瘤生长和转移。因此，NF- κ B信号通路在结直肠癌发生、发展过程中发挥关键作用，本研究探讨NF- κ B信号在结直肠癌进展中调控机制。

近来研究^[7]表明，趋化因子广泛应用于诊断和治疗癌症的生物靶点，趋化因子受体5（chemokine receptor 5，CCR5）及其配体构成趋化因子网络重

要调控轴，并介导多种生理功能及恶性肿瘤相关的其他功能。肿瘤坏死因子受体相关因子6（tumor necrosis factor receptor-associated factor 6，TRAF6）通过泛素化和激活下游通路引起促炎因子的释放，在癌症进展中具有关键作用^[8]。磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）信号通路在细胞生长和增殖中起着决定性作用，结肠癌中编码激活、终止或转导PI3K信号的基因在体细胞中发生异常突变，而且PI3K磷酸化异常过度表达，促进结直肠癌细胞生长和增殖^[9]。磷酸酶和张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）是人类癌症中最常见的突变肿瘤抑制基因之一，PTEN基因的消融会加速多种人类癌症的进展，PTEN在多种生物学过程中发挥关键作用，包括细胞代谢、细胞运动、基因组维持和细胞衰老^[10]。上述研究发现表明CCR5、PI3K、TRAF6、PTEN是肿瘤进展关键调控信号，但其在结直肠癌发生发展过程中作用机制尚不清晰，因此，本研究利用NF- κ B、TRAF6、CCR5抑制剂处理HT29和SW480细胞，探讨各关键蛋白表达对结肠癌细胞中的作用及其之间的相互联系，以期阐明影响结肠癌发生、发展的相关信号通路。

1 材料与方法

1.1 试验细胞

HT29 和 SW480 细胞来自中国科学院细胞研究所。

1.2 试验试剂

兔抗人 NF- κ B 单克隆抗体、兔抗人 TRAF6 单克隆抗体、兔抗人 CCR5 单克隆抗体、兔抗人 PI3K 单克隆抗体、兔抗人 PTEN 单克隆抗体以及羊抗兔二抗购自美国 Abcam 公司。CCK-8 试剂盒购自 MedChemExpress (cat: No. HY-K0301) 公司, Transwell 小室和 Matrigel 胶购自康宁公司。

1.3 试验方法

1.3.1 细胞分组 人结直肠癌细胞系 HT29 和 SW480 在 DMEM 培养基中培养, 添加 10% FBS, 在 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中培养。分别利用 Maraviroc (250 nmol/L)、MG-132 (50 μ mol/L)、NF- κ B 抑制剂 NF-BAY (90 μ mol/L) 与 HT29 细胞孵育 0、12、24、48 h, 取对应细胞分析相应指标。利用 Maraviroc (300 nmol/L)、MG-132 (70 μ mol/L)、NF-BAY (140 μ mol/L) 与 SW480 细胞孵育 0、12、24、48 h, 取对应细胞分析相应指标。

1.3.2 Western blot 利用 RIPA 缓冲液获得全细胞蛋白提取物, EZQ 蛋白定量试剂盒 (Invitrogen) 进行定量分析。使用预制 Mini-PROTEAN TGX 无染色凝胶 (Bio-Rad) 通过 SDS-PAGE 分离蛋白提取物, 并使用 Trans-Blot Turbo 转移系统将蛋白印迹到聚偏二氟乙烯膜 (PVDF) 上。用含 5% 牛血清白蛋白或脱脂奶粉的 TBS-T 封闭膜, 然后分别用兔单克隆抗 NF- κ B (1:1 000)、TRAF6 (1:1 000)、CCR5 (1:1 000)、PI3K (1:1 000)、PTEN (1:1 000) 孵育过夜。以兔单克隆抗 β -actin (1:1 000) 作为上样对照。联合辣根过氧化物酶结合的羊抗兔 IgG 与增强化学发光系统、ChemiDoc MP 成像系统显示条带。分析各组细胞中蛋白表达水平。

1.3.3 细胞增殖检测 CCK-8 试验 (Cell Count Kit-8 SAB biotech) 用于细胞增殖检测。按照生产商方案, 将细胞以每孔 1.0×10^5 个细胞的密度接种到 6 孔板中, 在添加 5% FBS 的培养基中孵育 24 h, 并在 37 °C、5% CO₂ 条件下孵育。转染后 24 h, 用胰蛋白酶消化细胞, 一式三份接种到 96 孔板中 (3×10^4 个细胞/孔)。每孔用 10 μ L/孔的细胞计数试剂盒 8 溶液孵育 2 h, 每天孵育 5 d。在酶标仪上测定

450 nm 处的光密度。进行了 3 次独立实验。

1.3.4 细胞迁移和侵袭检测 将细胞铺板于含有 2% FBS 的 Transwell 细胞培养小室或 Transwell Matrigel™ 侵袭室顶室中, 下室置于含 5% FBS 作为化学引诱物的培养基中。细胞在 37 °C、5% CO₂ 的潮湿环境中孵育 24 h 或 48 h。下表面迁移的癌细胞用 95% 酒精固定, 并用 0.1% 结晶紫 (Solarbio) 染色。在相差显微镜下计数侵袭细胞数并拍照 (放大 100 倍) (每孔 4 个随机视野)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 分析软件和 Graphpad Prism 8 对数据进行统计分析、制图, 数据采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抑制 CCR5 细胞蛋白表达变化

用 CCR5 抑制剂 (Maraviroc) 处理 HT29 和 SW480 细胞 0、12、24、48 h 后, Western blot 分别检测各组细胞中 CCR5、PTEN、NF- κ B、TRAF6 和 PI3K 蛋白的表达变化。结果显示, 在 Maraviroc 处理后, 随时间延长, HT29 和 SW480 细胞中 CCR5 和 PI3K 蛋白的表达呈逐渐降低趋势, 而抑癌蛋白 PTEN 表达呈升高趋势 (部分 $P < 0.05$), 但 NF- κ B 和 TRAF6 的表达无明显变化 (均 $P > 0.05$) (图 1)。

2.2 抑制 TRAF6 细胞蛋白表达变化

用 TRAF6 抑制剂 (MG132) 处理 HT29 细胞和 SW480 细胞 0、12、24、48 h 后, Western blot 分析细胞中 CCR5、PTEN、NF- κ B、TRAF6 和 PI3K 蛋白表达水平, 结果显示, MG132 处理后, 随时间延长, HT29 和 SW480 细胞中 TRAF6、PI3K 和 CCR5 表达基本呈逐渐降低趋势, 而 PTEN 表达呈升高趋势 (部分 $P < 0.05$), NF- κ B 表达无明显变化 (均 $P > 0.05$) (图 2)。

2.3 抑制 NF- κ B 细胞蛋白表达变化

用 NF-BAY 处理 HT29 和 SW480 细胞 0、12、24、48 h 后, Western bolt 分析细胞中 CCR5、NF- κ B、PTEN、TRAF6 和 PI3K 蛋白的表达, 结果显示, NF-BAY 处理后, 随时间延长, HT29 和 SW480 细胞中 CCR5、NF- κ B、TRAF6、PI3K 蛋白表达基本呈逐渐降低趋势, 而 PTEN 表达呈上调趋势 (部分 $P < 0.05$) (图 3)。

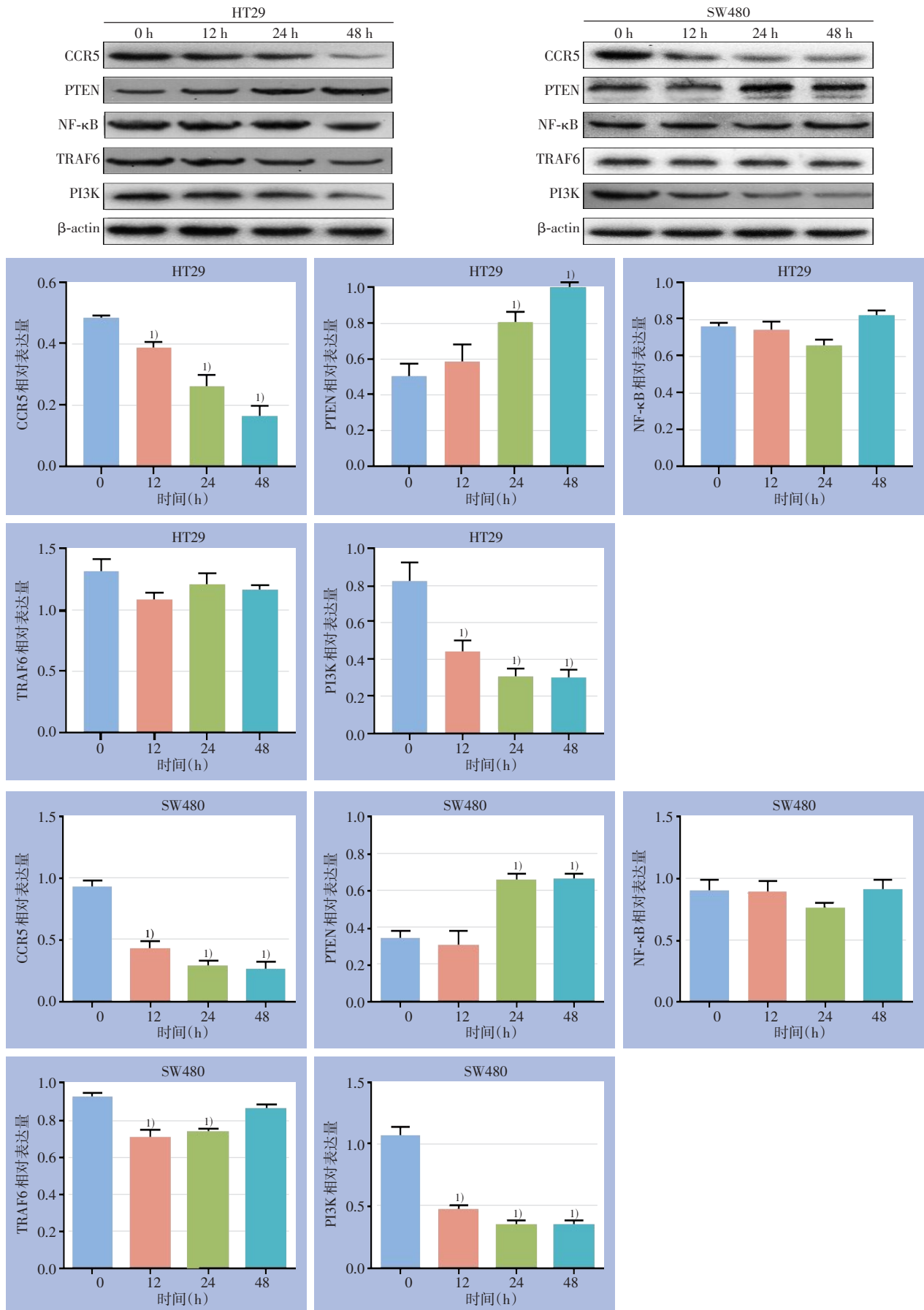


图 1 CCR5抑制剂处理细胞后蛋白表达变化 1) 与0 h比较, $P < 0.05$

Figure 1 Changes in protein expressions after treatment of CCR5 inhibitor 1) $P < 0.05$ vs. 0-h value

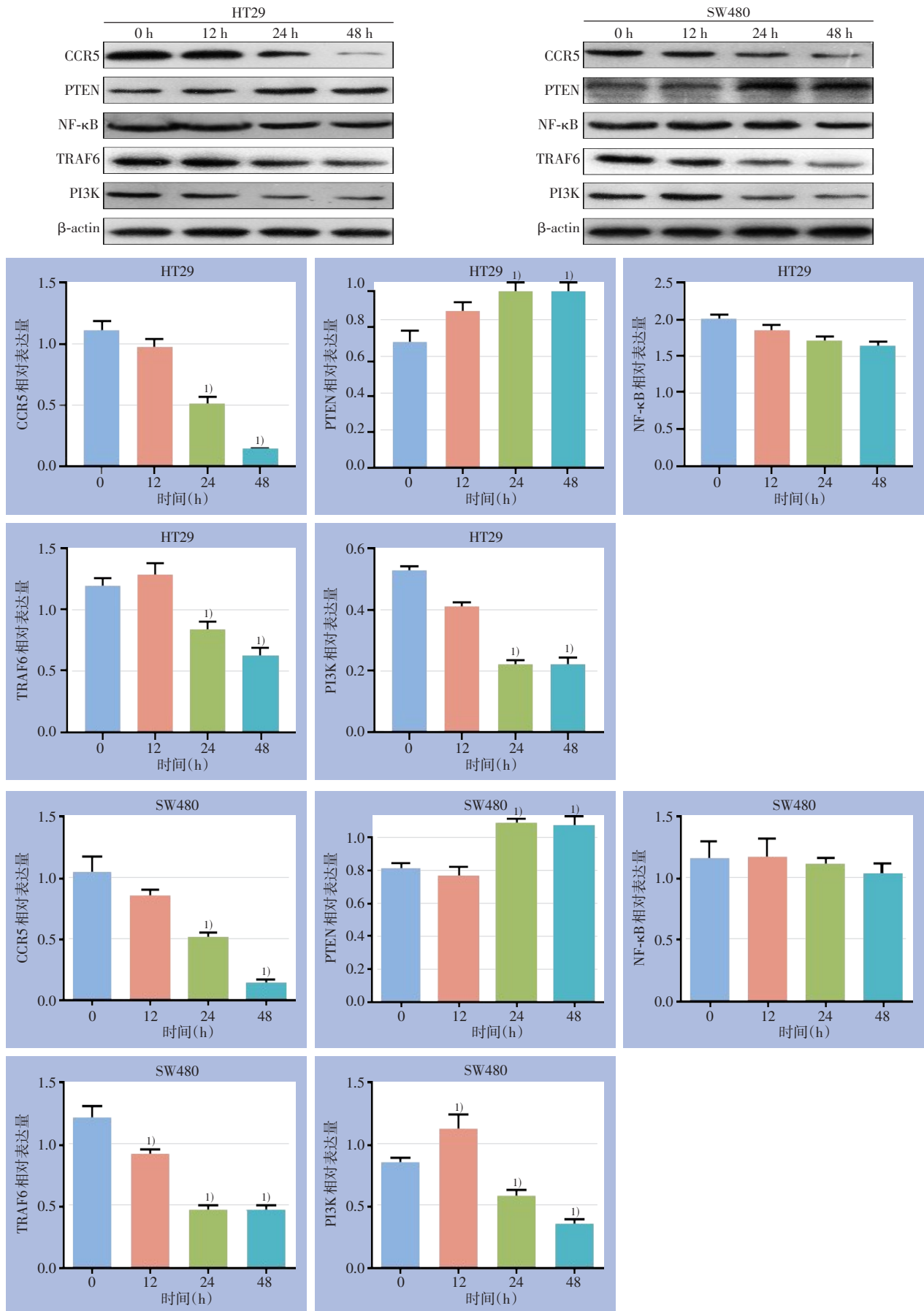


图2 TRAF6抑制剂处理细胞后蛋白表达变化 1) 与0 h比较, $P < 0.05$

Figure 2 Changes in protein expressions after treatment of TRAF6 inhibitor 1) $P < 0.05$ vs. 0-h value

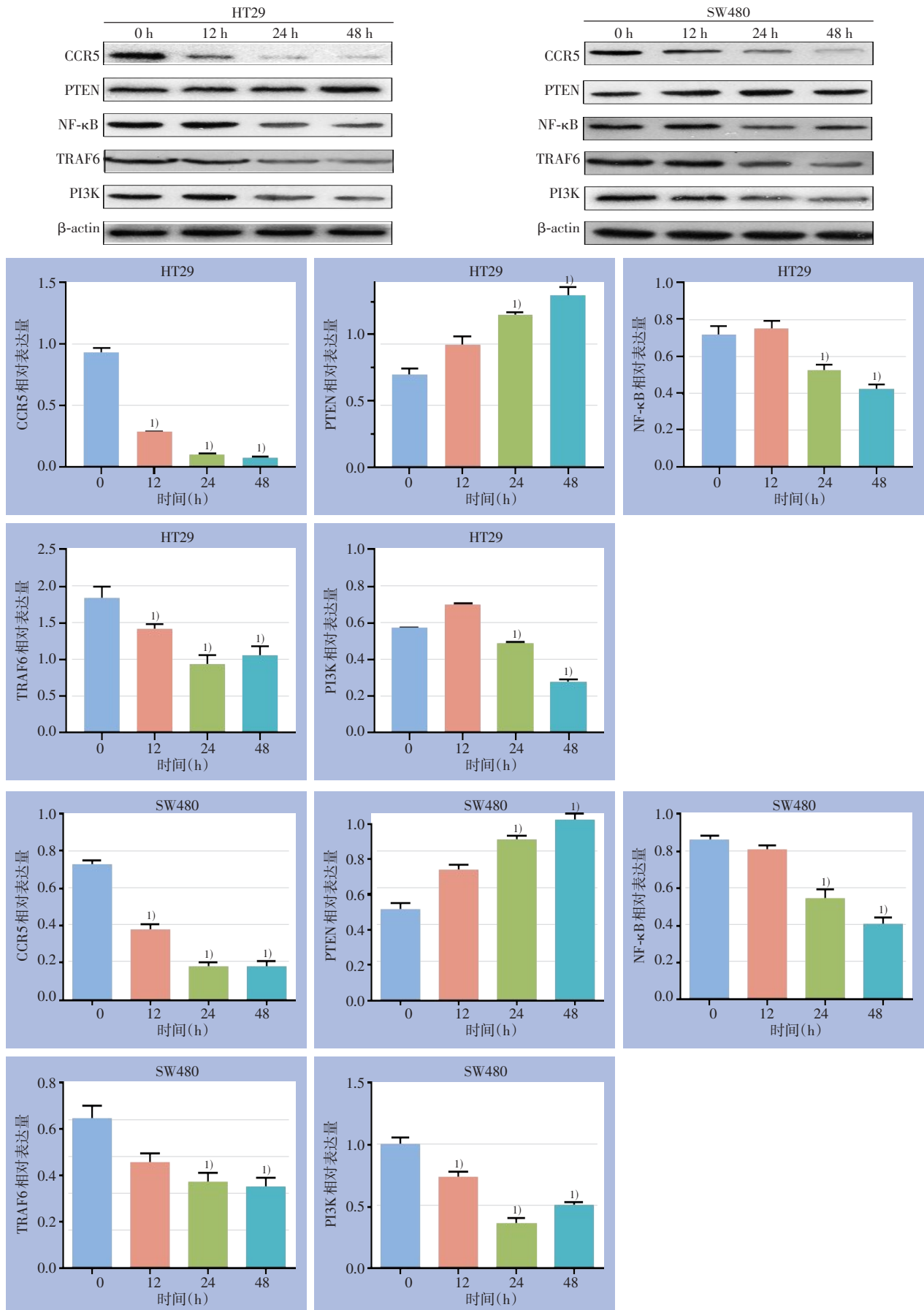


图3 NF-κB抑制剂处理细胞后蛋白表达变化 1) 与0 h比较, $P < 0.05$

Figure 3 Changes in protein expressions after treatment of NF-κB inhibitor 1) $P < 0.05$ vs. 0-h value

2.4 不同抑制剂处理对细胞增殖的影响

CCK-8 分析不同抑制剂处理后, HT29 和 SW480 细胞增长的变化, 结果显示, 与处理 24 h 比

较, 抑制剂处理 48 h 后 HT29 和 SW480 细胞增殖明显抑制 (均 $P < 0.05$) (图 4)。

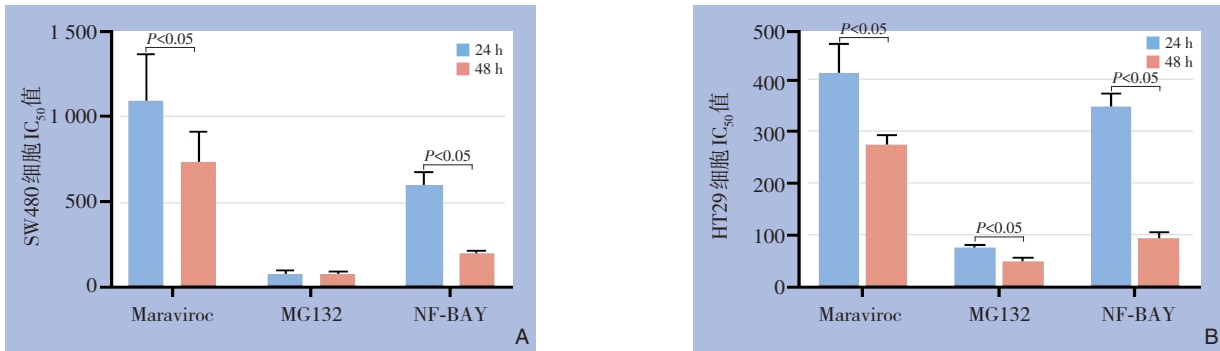


图4 CCK-8分析细胞增殖
Figure 4 Proliferation analysis by CCK-8 assay

2.5 不同抑制剂对细胞迁移和侵袭能力的影响

利用 CCR5 抑制剂 (Maraviroc)、TRAF6 抑制剂 (MG132) 以及 NF-κB 抑制剂 (NF-BAY) 处理 HT29 和 SW480 细胞, Transwell 小室试验结果显示,

与对照组比较, Maraviroc、MG132 以及 NF-BAY 处理后 HT29 和 SW480 细胞迁移和侵袭能力均明显降低 (均 $P < 0.05$) (图 5)。

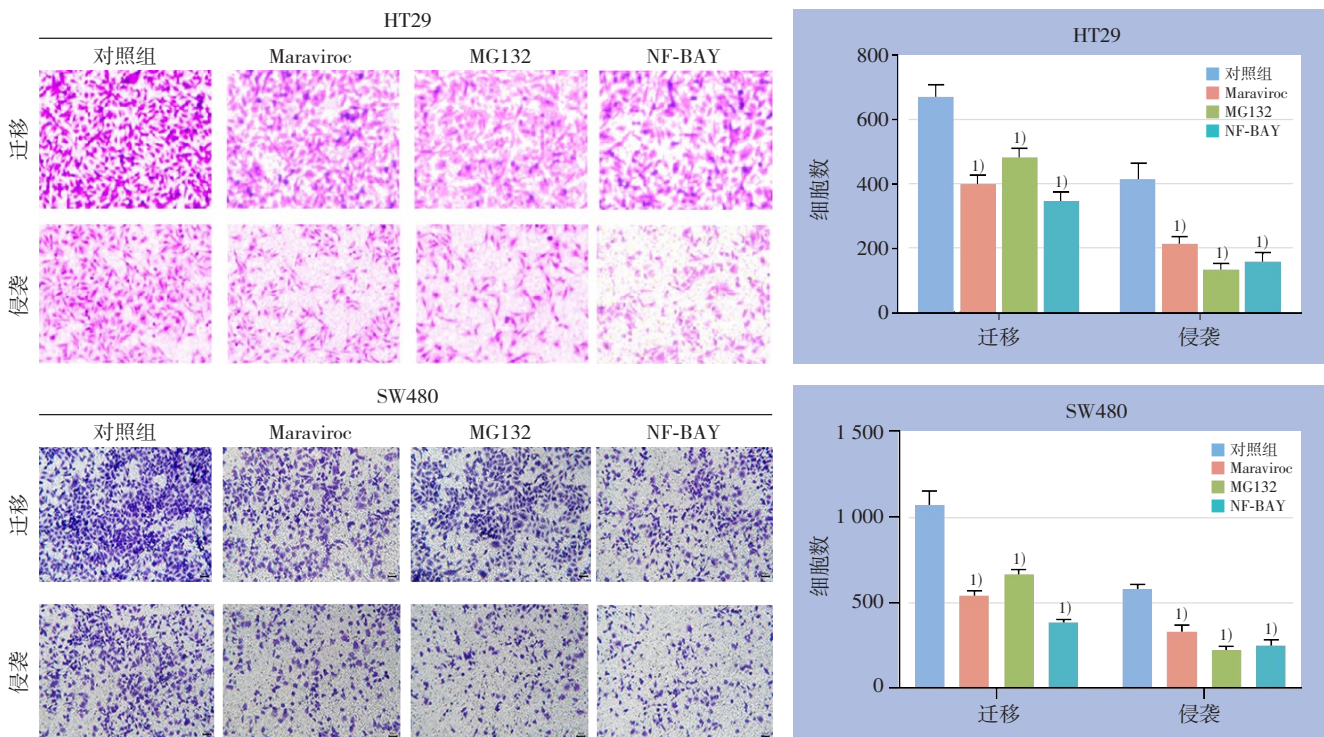


图5 Transwell分析细胞迁移和侵袭能力 1) 与对照组比较, $P < 0.05$

Figure 5 Determination of cell migration and invasion abilities by Transwell assay 1) $P < 0.05$ vs. control group

3 讨论

结直肠癌是全世界最常见癌症之一, 早期诊断识别可尽早手术治疗并改善患者预后, 降低结

直肠癌病死率^[1]。结肠镜检查是结直肠癌筛查金标准, 具有高敏感度和特异度, 但对操作人员、设备和资金方面有一定高要求。目前, 先进的分子技术对大肠癌检查和治疗是重大突破, 据报

道^[12]，蛋白质、DNA、RNA、肠道微生物结构等已逐步成为大肠癌变的生物标记物。

本研究结果表明，Maraviroc 抑制 HT29 和 SW480 细胞中 CCR5 蛋白后，显著降低 PI3K 的表达，不影响 TRAF6 和 NF- κ B 的表达，促进 PTEN 的表达；利用 MG132 抑制细胞中 TRAF6 蛋白后，可显著降低 PI3K 和 CCR5 的表达，而不影响 NF- κ B 的表达，促进 PTEN 表达；抑制 NF- κ B 表达后，可显著降低 CCR5、TRAF6 和 PI3K 表达，并促进 PTEN 表达。抑制该信号通路中 CCR5、TRAF6 和 NF- κ B 蛋白，可降低癌细胞增殖、迁移和侵袭能力。综上，推测结直肠癌细胞中 NF- κ B 通过调控 TRAF6/CCR5/PI3K 信号通路，最终调节 PTEN 的表达在结直肠癌进展中发挥作用。

NF- κ B 信号通路调控不同的蛋白及下游分子的在免疫、炎症、细胞生长、细胞存活和凋亡过程中发挥重要作用。研究^[13]表明 NF- κ B 信号参与重要的细胞过程，并且在不同病理条件下，通过抑制或激活其靶基因参与氧化应激和炎症相关机制，如肿瘤、免疫性疾病等。Wu 等^[14]提出溴多巴胺和末端外结构域抑制剂可通过抑制癌转录因子治疗肿瘤，可通过抑制 NF- κ B 为大肠癌潜在治疗提供理论基础。结直肠癌组织中 NF- κ B 信号通路激活在肿瘤进展中起着关键作用，并且结肠癌患者的不良预后相关，这可能是结肠癌治疗靶点^[15]。Rong 等^[16]发现 MGP 增加细胞内游离钙离子水平，促进 NF- κ B 磷酸化，激活程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 表达，促进结直肠癌细胞中 CD8⁺T 细胞耗竭，导致大肠癌肝转移。Berkovich 等^[17]通过分析结直肠癌患者、结肠腺瘤和炎症过程患者组织样本，结果表明 NF- κ B 通路强烈参与结肠癌发展和转移过程，在良性息肉样病变中表达与炎症病因中表达相当，这表明 NF- κ B 在炎症和腺体瘤早期发挥作用。Ma 等^[18]表明趋化因子 CCL3 和受体 CCR5 与 TRAF6 和 NF- κ B 表达呈正相关，并可通过 TRAF6 和 NF- κ B 促进结直肠癌细胞增殖、侵袭和迁移。这与本研究结果一致，体外抑制 HT29 和 SW480 细胞 NF- κ B 信号通路可抑制结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭，并且与 CCR5、TRAF6 和 PI3K 信号通路有关。

研究^[19]发现，与正常组织相比，TRAF6 在多种肿瘤组织中的表达增加，过表达的 TRAF6 可赋予细胞癌变特征，包括维持增殖信号、抵抗细胞

死亡和诱导血管生成。Zhu 等^[20]提出，TRAF6 高表达的结直肠癌患者预后生存率很低。另外，Garro 等^[21]提出慢性炎症可以驱动肿瘤发展，微小 RNA-146 可靶向 TRAF6 调控大肠癌发生，临床前给予 miR-146 模拟物或小分子抑制 TRAF6 可改善结肠炎症和大肠癌。Li 等^[22]发现环形 RNA PTEN 在结直肠癌中表达下调，可通过 TRAF6 竞争性结合，抑制 Akt 磷酸化，并调控炎症因子异常表达参与结直肠癌进展。由上可知 TRAF6 在结直肠癌表达上调，可能与促进炎症进展有关。但 Wu 等^[23]提出，TRAF6 通过驱动自噬基因表达，发挥抑制上皮-间充质转化和大肠癌抑制过程，这与本研究结果相反，可能与 TRAF6 在不同肿瘤环境中激活不同下游通路有关。因此，将 TRAF6 作为结直肠癌治疗靶点，还需考虑其上下游调控靶点。

Nishikawa 等^[24]发现 CCR5 及其配体 (CCL3、CCL4 和 CCL5) 在结直肠癌细胞系中过度表达，CCR5 抑制剂在体内可抑制间充质干细胞诱导的肿瘤生长，而且 CCR5 过度表达与结直肠癌患者预后差相关，因此作者提出血清 CCL3 和 CCL4 水平可能是预测结直肠癌患者预后生物标志物。CCR5 基因在结直肠癌组织中表达显著上调，其高表达特性与患者预后不良相关^[25]。Gu 等^[26]表明 ARCR 通过介导微小 RNA-153-3p/CCR5 调节轴，抑制 M2 巨噬细胞极化，抑制结直肠癌肿瘤生长和转移。上述研究提示，CCR5 通过不同调控机制参与结直肠癌进展，本研究结果表明，CCR5 是 TRAF6 下游调控基因，抑制 CCR5 可降低 HT29 细胞增殖、迁移和侵袭，并显著促进 PTEN 表达，这与前期研究结果一致。

PI3K 信号通路在结直肠癌发生和发展中起着重要作用，Muzny 等^[27]提出，结直肠癌组织中 PI3K 通路异常表达，抑制 PI3K 通路可改善结直肠癌肿瘤进展。Mao 等^[28]报道，莫西西汀 (MOX) 在体内外均显示出良好的抗胶质母细胞瘤作用，MOX 可以诱导自噬停止，促进自噬启动，抑制细胞增殖，同时可以诱导抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，进而抑制结直肠癌进展，并抑制体内移植瘤的生长。Deng 等^[29]表明岩藻多糖通过激活 TLR4 介导的 PI3K/Akt/mTOR 信号轴，增强巨噬细胞糖酵解并调节巨噬细胞分化为 M1 表型，改善了免疫抑制的肿瘤微环境，有利于提高结直肠癌对化疗的敏感度。

本研究结果表明，抑制 NF- κ B、TRAF6 以及

CCR5都会降低结直肠癌细胞中PI3K的表达,并与细胞增殖、迁移和侵袭有关,因此,PI3K通路在结直肠癌进展中发挥关键作用。PTEN是PI3K/Akt通路中的一种抑制剂,PTEN的缺失可激活PI3K而导致长期的肿瘤生长,在20%~40%的转移性结直肠癌患者中发现PTEN表达缺失^[30],与本研究结论一致。

综上,本研究结果表明,结直肠癌细胞中存在NF-κB异常活化,后者可能通过上调TRAF6与CCR5的表达,抑制抑癌分子PTEN的活性,从而导致促癌分子PI3K及其通路的活性升高。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Kim Y, Lee J, Oh JH, et al. The association between coffee consumption and risk of colorectal cancer in a Korean population[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2753. doi: 10.3390/nu13082753.
- [2] Cekaite L, Eide PW, Lind GE, et al. microRNAs as growth regulators, their function and biomarker status in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(6): 6476-6505. doi: 10.18632/oncotarget.6390.
- [3] Patel M, Horgan PG, McMillan DC, et al. NF-κB pathways in the development and progression of colorectal cancer[J]. *Transl Res*, 2018, 197:43-56. doi: 10.1016/j.trsl.2018.02.002.
- [4] Hartley AV, Wang BL, Jiang GL, et al. Regulation of a PRMT5/NF-κB axis by phosphorylation of PRMT5 at serine 15 in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): E3684. doi: 10.3390/ijms21103684.
- [5] Xu HH, Liu TT, Li J, et al. Roburic acid targets TNF to inhibit the NF-κB signaling pathway and suppress human colorectal cancer cell growth[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 853165. doi: 10.3389/fimmu.2022.853165.
- [6] Bakshi HA, Quinn GA, Nasef MM, et al. Crocin inhibits angiogenesis and metastasis in colon cancer via TNF-α/NF-κB/VEGF pathways[J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1502. doi: 10.3390/cells11091502.
- [7] Pervaiz A, Zepp M, Georges R, et al. Antineoplastic effects of targeting CCR5 and its therapeutic potential for colorectal cancer liver metastasis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(1): 73-91. doi: 10.1007/s00432-020-9.
- [8] Zhu GW, Cheng ZB, Wang Q, et al. TRAF6 regulates the signaling pathway influencing colorectal cancer function through ubiquitination mechanisms[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(4): 1393-1405. doi: 10.1111/cas.15302.
- [9] Chen ZH, Wang C, Dong H, et al. Aspirin has a better effect on PIK3CA mutant colorectal cancer cells by PI3K/Akt/Raptor pathway[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1):14. doi: 10.1186/s10020-020-5.
- [10] Zheng L, Liang H, Zhang QL, et al. circPTEN1, a circular RNA generated from PTEN, suppresses cancer progression through inhibition of TGF-β/Smad signaling[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 41. doi: 10.1186/s12943-022-y.
- [11] Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel diagnostic biomarkers in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2):852. doi: 10.3390/ijms23020852.
- [12] Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells[J]. *Med Sci*, 2018, 6(2):31. doi: 10.3390/medsci6020031.
- [13] Singh S, Singh TG. Role of nuclear factor kappa B (NF-κB) signalling in neurodegenerative diseases: an mechanistic approach[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(10): 918-935. doi: 10.2174/1570159X18666200207120949.
- [14] Wu T, Wang G, Chen W, et al. Co-inhibition of BET proteins and NF-κB as a potential therapy for colorectal cancer through synergistic inhibiting MYC and FOXM1 expressions[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3):315. doi: 10.1038/s41419-018-y.
- [15] Xue CL, Gao Y, Li XC, et al. Mesenchymal stem cells derived from adipose accelerate the progression of colon cancer by inducing a MT-CAFs phenotype via TRPC3/NF-κB axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):335. doi: 10.1186/s13287-022-5.
- [16] Rong DW, Sun GS, Zheng ZY, et al. MGP promotes CD8⁺ T cell exhaustion by activating the NF-κB pathway leading to liver metastasis of colorectal cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(6):2345-2361. doi: 10.7150/ijbs.70137.
- [17] Berkovich L, Gerber M, Katzav A, et al. NF-kappa B expression in resected specimen of colonic cancer is higher compared to its expression in inflammatory bowel diseases and polyps[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):16645. doi: 10.1038/s41598-022-7.
- [18] Ma XQ, Su JD, Zhao SH, et al. CCL3 promotes proliferation of colorectal cancer related with TRAF6/NF-κB molecular pathway[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 2387192. doi: 10.1155/2022/2387192.
- [19] Wang JJ, Wu XJ, Jiang MY, et al. Mechanism by which TRAF6 participates in the immune regulation of autoimmune diseases and cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:4607197. doi: 10.1155/2020/4607197.
- [20] Zhu GW, Cheng ZB, Huang YJ, et al. TRAF6 promotes the progression and growth of colorectal cancer through nuclear shuttle

- regulation NF- κ B/c-Jun signaling pathway[J]. Life Sci, 2019, 235: 116831. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116831.
- [21] Garo LP, Ajay AK, Fujiwara M, et al. microRNA-146a limits tumorigenic inflammation in colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):2419. doi: 10.1038/s41467-021-y.
- [22] Li C, Li X. circPTEN suppresses colorectal cancer progression through regulating PTEN/AKT pathway[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 26:1418-1432. doi: 10.1016/j.omtn.2021.05.018.
- [23] Wu H, Lu XX, Wang JR, et al. TRAF6 inhibits colorectal cancer metastasis through regulating selective autophagic CTNNB1/ β -catenin degradation and is targeted for GSK3B/GSK3 β -mediated phosphorylation and degradation[J]. Autophagy, 2019, 15(9):1506-1522. doi: 10.1080/15548627.2019.1586250.
- [24] Nishikawa G, Kawada K, Nakagawa J, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression via CCR5[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(4):264. doi: 10.1038/s41419-019-2.
- [25] Hu Y, Ding J, Wu C, et al. Differential expression and prognostic correlation of immune related factors between right and left side colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12:845765. doi: 10.3389/fonc.2022.845765.
- [26] Gu JF, Sun RL, Tang DC, et al. Astragalus mongholicus Bunge-Curcuma aromatica Salisb. suppresses growth and metastasis of colorectal cancer cells by inhibiting M2 macrophage polarization via a Sp1/ZFAS1/miR-153-3p/CCR5 regulatory axis[J]. Cell Biol Toxicol, 2022, 38(4):679-697. doi: 10.1007/s10565-021-w.
- [27] Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer[J]. Nature, 2012, 487(7407):330-337. doi: 10.1038/nature11252.
- [28] Mao Y, Xie H, Shu D, et al. Moxidectin induces autophagy arrest in colorectal cancer[J]. Med Oncol, 2022, 39(12):211. doi: 10.1007/s12032-022-5.
- [29] Deng ZZ, Wu N, Suo QS, et al. Fucoidan, as an immunostimulator promotes M1 macrophage differentiation and enhances the chemotherapeutic sensitivity of capecitabine in colon cancer[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 222: 562-572. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.09.201.
- [30] Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5:22. doi: 10.1038/s41392-020-z.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:何亚琴,苏进达,赵少辉,等.结直肠癌细胞中NF- κ B活化与TRAF6,CCR5及PTEN/PI3K通路的关系及作用[J].中国普通外科杂志,2022,31(10):1363-1372. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.012

Cite this article as: He YQ, Su JD, Zhao SH, et al. Association of NF- κ B activation with TRAF6, CCR5 and PTEN/PI3K pathway and its role in colorectal cancer cells[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(10):1363-1372. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.012

本刊2023年各期重点内容安排

本刊2023年各期重点内容安排如下,欢迎赐稿。

- | | | | |
|-----|---------------|------|------------------|
| 第1期 | 肝癌基础与临床转化研究 | 第7期 | 肝脏外科疾病临床与基础研究 |
| 第2期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 | 第8期 | 胆道外科疾病临床与基础研究 |
| 第3期 | 胰腺癌早期诊断与综合治疗 | 第9期 | 胰腺外科临床与基础研究 |
| 第4期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究 | 第10期 | 胃肠外科临床与基础研究 |
| 第5期 | 甲状腺肿瘤的诊断与综合治疗 | 第11期 | 甲状腺乳腺外科疾病临床与基础研究 |
| 第6期 | 血管疾病手术与腔内治疗 | 第12期 | 血管外科疾病临床与基础研究 |

中国普通外科杂志编辑部