

· 综 述 ·

萜类中药单体抑制核因子- κ B 信号通路 抗肿瘤研究进展

张 荔^{1,2} 倪帅帅^{1,2} 贾立军^{1,2}

肿瘤是严重危害人类健康的疾病之一,治疗药物多样化,常见的有化疗治疗、激素治疗、免疫治疗、分子靶向治疗等。每种治疗方法有各自的优缺点,其中靶向治疗是靶向肿瘤细胞中重要的癌基因或抑癌基因所设计的治疗策略,对正常细胞的损伤最轻,在治疗中具有明显的疗效^[1]。研究报道中医药在现代肿瘤治疗中有增效减毒、预防复发转移等治疗作用,而其在靶向治疗时代,有更大“补充”与“替代”治疗作用空间^[2,3]。因此深入研究中医药对已知的重要癌基因和抑癌基因作用具有重要意义。

哺乳动物核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 家族是一类调控靶基因表达的多向性核转录因子, NF- κ B 异常激活和多种疾病密切相关^[4], 主要由 RelA (p65)、c-Rel、RelB、p50 和 p52 五个相关转录因子组成,各成员间可形成同源或异源二聚体。NF- κ B p65-p50 是最常见的异二聚体形式,可与抑制性蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 结合而掩蔽 p65-p50 二聚体的核定位信号,干扰其与特异性 DNA 序列位点结合而阻滞转录功能。当细胞受到胞内外刺激时, I κ B 激酶复合物 (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK) 可使 I κ B 磷酸化,随后引起 I κ B 泛素化而被蛋白酶体降解,使 NF- κ B p65-p50 得以释放并进入细胞核发挥转录调节功能^[5]。研究表明 NF- κ B 可参与肿瘤细胞周期、增殖分化和凋亡等相关过程,因此抑制 NF- κ B 信号转导已成为抗肿瘤药物研发的重要靶点^[6]。

研究发现一些天然化合物具有抑制 NF- κ B 激活的潜能,而在已鉴别的天然产物库中,萜类化合物是种类和数量最多的一类化合物,异戊二烯基 (结构见

图 1) 为其基本结构单元。根据异戊二烯基数量的不同,可分为单萜、倍半萜、二萜、三萜等,根据各萜类分子结构中碳环的有无和数目,进一步分为链萜、单环萜、双环萜、三环萜、四环萜等^[7]。萜类化合物的结构多样性赋予其更广谱的药效活性,近年来研究证明萜类中药单体对多种肿瘤具有良好的抑制作用,对研发新的抗癌药物十分有价值^[8]。本文总结了不同类型萜类中药单体抑制 NF- κ B 信号传导的抗肿瘤作用机制 (图 1, 表 1), 旨在为分选天然抗肿瘤候选药物提供参考。

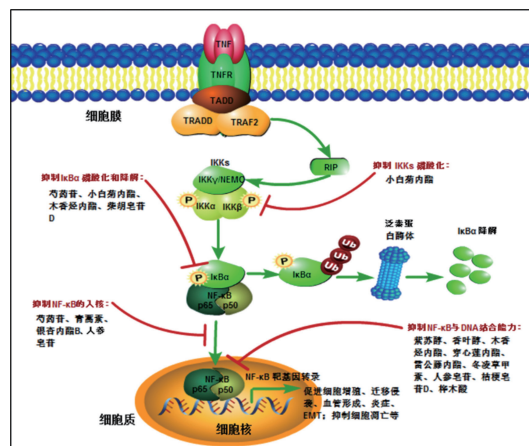


图 1 萜类中药单体对 NF- κ B 信号通路的抑制作用

1 单萜类

1.1 芍药苷 芍药苷是毛茛科植物芍药的主要活性成分,为水溶性单萜糖苷类化合物,具有抗抑郁、抗炎、免疫调节、抗肿瘤等药理作用。近年来研究发现,芍药苷对多种肿瘤具有良好的抑制作用,且与阻断 NF- κ B 通路相关。Wu H 等^[9]发现芍药苷克服 5-氟尿嘧啶耐药是通过抑制人类胃癌 SGC7901 细胞中 I κ B α 磷酸化和 NF- κ B p65 的入核激活,诱导细胞凋亡; Fang S 等^[10]研究发现芍药苷抑制 NF- κ B 激活,能下调 SGC7901 细胞中多药耐药基因 MDR1 和抗凋亡基因 Bcl-xL 和 Bcl-2 表达,缓解 SGC7901 细胞的多药耐药性;高天勤等^[11]实验验证了芍药苷在抑制人上皮性卵巢癌 HO8910 细胞 NF- κ B 信号通

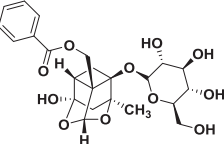
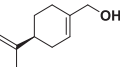
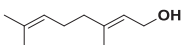
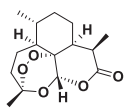
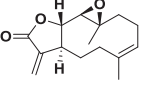
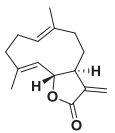
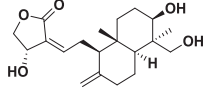
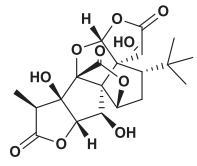
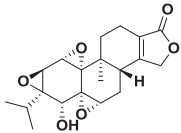
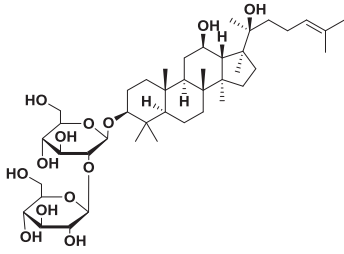
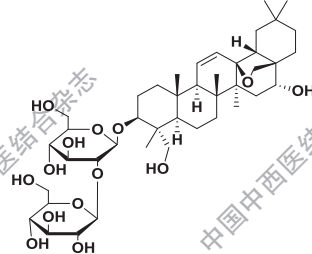
基金项目:科技部国家重点研发计划 (No. 2016YFA0501800); 国家自然科学基金委员会国家杰出青年科学基金 (No. 81625018)

作者单位:1. 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤研究所 (上海 200032); 2. 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所 (上海 200032)

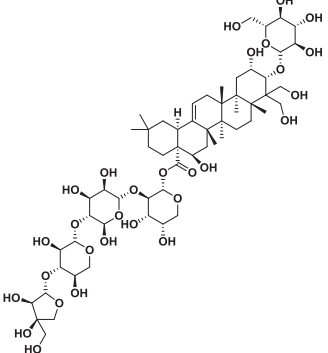
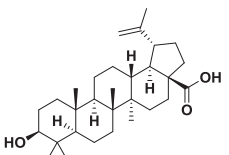
通讯作者:贾立军, Tel: 021-64385700 转 9601, E-mail: ljia@shutcm.edu.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210315. 023

表 1 靶向 NF- κ B 信号通路的萜类中药单体

分类	化合物名称	来源	结构	肿瘤类型	抑制 NF- κ B 激活的机制与功能	参考文献
单萜类	芍药苷	毛茛科植物牡丹根的草本成分		胃癌; 人上皮性卵巢癌; 肺癌	抑制 NF- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) α 磷酸化和 NF- κ B 的入核, 抑制肿瘤细胞多耐药性; 抑制细胞增殖、迁移, 促进细胞凋亡	[9-11]
	紫苏醇	紫苏叶等多种植物		乳腺癌; 淋巴瘤; 肺癌	抑制 NF- κ B DNA 结合水平, 抑制癌细胞生长; 增强化疗药物敏感性; 抑制血管等	[12, 13]
	香叶醇	天竺葵等多种植物		舌癌; 颊囊癌; 胰腺癌细胞;	下调细胞核内 NF- κ B p65 水平, 抑制细胞增殖、侵袭、炎症和血管生成, 促进凋亡等	[15-17]
倍半萜类	青蒿素	菊科植物黄花蒿茎叶		前列腺癌; 宫颈癌; 纤维肉瘤; 胰腺癌;	增加 p65 磷酸化水平, 提高雄激素治疗前列腺癌的敏感性; 抑制肿瘤细胞生长、转移、血管生成, 促进凋亡	[18-21]
	小白菊内酯	菊科植物艾菊		鼻咽癌; 胰腺癌; 黑色素瘤	抑制 IKK 的磷酸化, 阻止 I κ B α 降解, 抑制 NF- κ B 核易位和转录活性, 诱导细胞的生长抑制和凋亡	[22-24]
	木香炔内酯	木香		乳腺癌; 白血病	阻滞 I κ B α 蛋白的降解和磷酸化, 抑制细胞增殖、迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡	[25-27]
二萜类	穿心莲内酯	穿心莲		结直肠癌; 乳腺癌; Ras 突变细胞	抑制胞核内 p65 NF- κ B 表达, 抑制血管生成和肿瘤增殖; 促进凋亡; 增加放射敏感性	[28-31]
	银杏内酯 B	银杏叶		胰腺癌; 肝癌	抑制 NF- κ B 信号通路增强化疗敏感性; 降低 NF- κ B p65 蛋白表达, 抑制肝癌发生	[32, 33]
	雷公藤内酯	雷公藤		胰腺癌; 黑色素瘤; 乳腺癌	降低 NF- κ B 转录复合体的 p50/p65 亚基的表达, 诱导细胞凋亡; 抑制肿瘤细胞增殖	[34-36]
三萜类	人参皂苷	人参		三阴性乳腺癌; 大肠癌; 肺癌; 黑色素瘤	抑制 NF- κ B 的反式激活, 抑制 NF- κ B 的 DNA 结合能力, 增加化疗敏感性; 促进细胞凋亡	[37-39]
	柴胡皂苷 D	柴胡		黑色素瘤; 宫颈癌; 肝癌	增加细胞质中 I κ B α 的表达并降低细胞核中 NF- κ B 的水平和活性, 诱导细胞凋亡, 阻滞细胞周期	[40-42]

续表

分类	化合物名称	来源	结构	肿瘤类型	抑制 NF-κ B 激活的机制与功能	参考文献
三萜类	桔梗皂苷 D	桔梗		骨髓瘤; 乳腺癌; 口腔鳞癌	抑制 NF-κ B 的 DNA 结合活性, 抑制细胞增殖和迁移、促进化疗敏感性	[43-46]
	桦木酸	桦木树皮		乳腺癌; 前列腺癌	抑制 NF-κ B 抑制癌细胞的需氧糖酵解; 诱导细胞凋亡; 增加激素治疗的敏感性	[47-49]

路后, 凋亡蛋白 Caspase-3 表达上调, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达下调, 从而抑制细胞迁移, 诱导细胞凋亡。

1.2 紫苏醇 紫苏醇存在于多种植物中, 是由植物甲醛戊酸代谢途径产生的单环单萜烯醇。紫苏醇作为一种高效、广谱、低毒的抗癌药物, 近年来受到广泛关注和研究。Berchtold CM 等^[12] 研究发现紫苏醇可抑制钙离子依赖的 NF-κ B 信号通路激活, 迅速降低 NF-κ B 和靶基因的 DNA 结合活性, 抑制淋巴瘤 WEH-38B 细胞株及其人乳腺癌 MDA-MB468 细胞株的增殖能力; 刘行仁等^[13] 通过实验发现紫苏醇可通过抑制 NF-κ B 活化, 降低血管生成因子 COX-2、VEGF 等蛋白的表达, 抑制血管新生, 诱导肺癌 A549 细胞株凋亡。

1.3 香叶醇 香叶醇是一种常见的单萜烯醇, 广泛存在于天竺葵等 250 多种植物中, 具有抗炎、平喘、抗肿瘤等广泛药理作用, 研究发现其抗肿瘤作用与 NF-κ B 信号通路相关^[14]。Madankumar A 等^[15] 报道香叶醇通过抑制 NF-κ B 的活化, 下调细胞核内 NF-κ B p65 表达水平, 进而抑制硝基亚氧喹啉诱导的大鼠口腔黏膜癌变; Vinothkumar V 等^[16] 和金晓馨等^[17] 研究均发现香叶醇可抑制 NF-κ B 活性, 不仅可抑制仓鼠颊囊癌变过程中的细胞增殖、炎症和血管生成; 且能下调下游抗凋亡基因 Livin、Survivin 及 Bcl2 的表达, 上调促凋亡基因 Bax 和金属蛋白酶组织抑制因子 2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2) 表达, 进而诱导胰腺癌 BXPc-3 细胞凋亡、抑制细胞增殖。

2 倍半萜类

2.1 青蒿素 青蒿素是从菊科植物黄花蒿茎叶中分离提取的一种倍半萜内酯类化合物, 其衍生物包括双氢青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯、蒿乙醚等。研究发现青蒿素及其衍生物的抗肿瘤活性与 NF-κ B 信号通路密切相关。Nunes JJ 等^[18] 和 Thanaketpaisarn O 等^[19] 实验结果发现青蒿素可靶向阻断 NF-κ B 信号, 提高前列腺癌细胞对雄激素的敏感性, 促进宫颈癌细胞凋亡; Hwang YP 等^[20] 发现双氢青蒿素可通过抑制 PKC α /Raf/MAPKs 和 NF-κ B/AP-1 通路, 降低基质金属蛋白酶 -9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 表达水平, 抑制人纤维肉瘤细胞转移; Wang SJ 等^[21] 体内外实验均表明双氢青蒿素可显著下调 NF-κ B 信号, 抑制血管生成而抑制胰腺癌生长与转移, 并推测抑制 NF-κ B 蛋白表达可能为双氢青蒿素抗血管生成的主要靶点之一。

2.2 小白菊内酯 小白菊内酯是一种从艾菊中提取出的倍半萜类中药单体, 已被认为是一种有效的 NF-κ B 抑制剂, 并对多种肿瘤细胞均有明显抑制作用。Liao K 等^[22] 研究发现小白菊内酯诱导鼻咽癌干细胞样细胞凋亡是通过抑制 IKK 的磷酸化, 抑制 NF-κ B 核易位和转录活性, 进而可抑制 NF-κ B/COX-2 通路; 同样, Liu JW 等^[23] 通过体内外实验发现小白菊内酯及其类似物可通过抑制 NF-κ B 通路, 诱导的胰腺癌细胞的生长抑制和凋亡, 并在体外和体内均证明, 小白菊内酯与 COX 抑制剂联合使用的效果更显著着; Suvannasankha A 等^[24] 发现小白菊内

酯还可以抑制黑色素瘤细胞和骨髓微环境, 并通过抑制 NF- κ B DNA 结合活性, 阻止肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导的 NF- κ B 活化。

2.3 木香烃内酯 木香烃内酯主要是从木香中提取分离的倍半萜内酯类化合物, 具有广泛的药理活性, 抗肿瘤为其主要药理活性。Pitchai D 等^[25]通过实验结合计算机模拟证明木香烃内酯可靶向抑制 NF- κ B 蛋白表达, 进而抑制乳腺癌细胞生长, 发挥中草药的增效减毒治疗特性; Choi YK 等^[26]发现木香烃内酯还可通过抑制 NF- κ B 活性, 阻断 TNF- α 诱导的乳腺癌细胞迁移和侵袭; Oh GS 等^[27]研究发现其衍生物去氢木香内酯通过阻止白血病 HL-60 细胞中 I κ B α 蛋白的降解来抑制 NF- κ B 活化, 增强蛋白酶 Caspase-8 和 Caspase-3 活性使 HL-60 癌细胞发生凋亡。

3 二萜类

3.1 穿心莲内酯 穿心莲内酯植物穿心莲的主要活性成分之一, 属二萜内酯类化合物, 临床上主要应用于清热解毒、抗菌消炎, 被誉为天然抗生素药物。近年来, 穿心莲内酯的抗肿瘤活性逐渐成为研究重点, 其分子机制与 NF- κ B 活化密切相关。Yuan M 等^[28]发现穿心莲内酯可抑制活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 介导的 NF- κ B 活化, 减少人结肠直肠癌 HCT116 细胞中 TNF- α 所诱导的 IL-8 表达, 抑制肿瘤微环境中血管生成; Preet R 等^[29]发现穿心莲内酯类似物可显著抑制乳腺癌细胞中 NF- κ B 启动子活性, 并均具有显著的凋亡特性; Zhang QQ 等^[30]的实验表明, 穿心莲内酯靶向抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 显著抑制胰岛瘤及黑色素瘤肿瘤增殖; Huang SK 等^[31]实验结果表明穿心莲内酯可抑制蛋白激酶 B (protein kinase B) 和 NF- κ B 活性, 增加 H-Ras 转化的肾上皮细胞对放射治疗的敏感性, 说明穿心莲内酯还可作为一种新型的放射增敏剂, 在肿瘤的放射治疗中具有潜在的应用价值。

3.2 银杏内酯 B 银杏内酯 B 是从银杏叶中分离的二萜类化合物, 也是分离出的 5 种内酯中活性最强的成分, 具有抗炎、抗氧化、抗感染、抗肿瘤等多种药理学作用。Lou C 等^[32]实验发现银杏内酯 B 可通过抑制血小板激活因子受体和 NF- κ B p65 的磷酸化表达, 增强吉西他滨对胰腺癌细胞的敏感性; Ghosh C 等^[33]研究发现负载了银杏内酯 B 聚合物的纳米胶囊可实现化合物的水性悬浮和时间依赖性, 达到缓慢释放的功能, 降低肝细胞胞质中 NF- κ B p65

蛋白表达, 预防二乙基亚硝胺诱导大鼠肝癌的发生。

3.3 雷公藤内酯 雷公藤内酯是从药用植物雷公藤中分离的一种环氧二萜内酯化合物, 具有显著的抗炎、抗氧化、抗肿瘤及免疫抑制作用。Banerjee S 等^[34]研究发现雷公藤内酯可通过抑制转录因子 Sp1 的糖基化和 NF- κ B 转录复合体 p50/p65 亚基的表达, 下调热休克转录因子 1 (heat shock transcription factor 1, HSF1) 和热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 表达, 诱导胰腺癌细胞凋亡; Kwon HY 等^[35]研究发现, 神经节苷脂 3 合酶 (hST8Sia I) 在黑色素瘤组织和细胞中高表达, 而雷公藤内酯可通过抑制 NF- κ B 激活, 下调 hST8Sia I 表达; Kang DW 等^[36]发现磷脂酶 D (phospholipase D, PLD) 在细胞增殖和肿瘤发生中发挥重要作用, 雷公藤内酯同样可通过抑制人乳腺癌细胞中 NF- κ B 激活, 下调 PLD 基因表达, 抑制肿瘤细胞增殖。

4 三萜类

4.1 人参皂苷 Rg3 人参皂苷是人参的主要活性成分, 其中四环三萜类人参皂苷 Rg3 的药用价值极高, 拥有广泛的药理作用。Yuan Z 等^[37]发现人参皂苷 Rg3 可促进紫杉醇对三阴性乳腺癌的细胞毒性, 可能是通过抑制 NF- κ B 信号传导, 调节的 Bax/Bcl-2 表达增加而化疗敏感性; C/EBP β 是亮氨酸拉链的基本区域转录因子, 研究表明 C/EBP β 与 NF- κ B 相互作用形成的转录复合物可促进大肠癌发生, Yang X 等^[38]研究表明大肠癌细胞经 Rg3 处理后, 显著抑制 C/EBP β 与 NF- κ B p65 在细胞核中的相互作用; 肿瘤组织微环境变化与缺氧密切相关, Wang J 等^[39]在体内外实验均证明 Rg3 联合顺铂可抑制肺癌细胞由缺氧激活的 NF- κ B 信号通路及其介导的肺癌细胞上皮细胞-间充质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 与干性特点。

4.2 柴胡皂苷 柴胡皂苷是从柴胡中提取的五环三萜类化合物, 具有抗炎、抗菌、抗病毒和抗癌的多种药理活性。已被鉴定的皂苷结构中最主要的是柴胡皂苷 -a、-b、-c、-d 四种。Ma H 等^[40]通过筛选针对 NF- κ B 活化及克服癌细胞化疗耐药性的天然化合物, 发现柴胡皂苷 b2 可抑制依托泊苷诱导的 NF- κ B 活化, 增强 DNA 损伤反应, 进而诱导 B16F10 黑色素瘤细胞凋亡; Wong VK 等^[41]实验表明柴胡皂苷 d 可通过抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活化及相关癌细胞增殖、侵袭, 血管生成和存活的靶基因表达, 显著促进宫颈癌 HeLa 细胞和肝癌 HepG2 细胞凋亡。Hsu YL 等^[42]发现柴胡皂苷 d 可增加肝

癌细胞 p53 阳性 (HepG2) 和 p53 阴性 (Hep3B) 细胞胞质中 I κ B α 表达,降低细胞核中 NF- κ B 的表达和活性,从而阻滞肝癌细胞周期,诱导细胞凋亡。

4.3 桔梗皂苷 D 桔梗皂苷是从桔梗中分离提取的三萜皂苷类化合物,桔梗皂苷 D 是其主要的有效成分,具有抗炎、抗肿瘤、调节免疫等多重作用;Wu D 等^[43] 研究发现桔梗皂苷 D 可通过失活多发性骨髓瘤细胞中的 JAK2/STAT3 及 NF- κ B 信号通路,抑制细胞增殖和迁移、促进化疗敏感性;Ye Y 等^[44] 和 Zhang Z 等^[45] 研究发现桔梗皂苷 D 抑制乳腺癌 4T1 细胞及口腔鳞癌 SCC-4 和 SCC-9 细胞增殖和侵袭,均可能是通过抑制 NF- κ B 信号通路实现;Chun J 等^[46] 实验表明桔梗皂苷 D 可通过抑制 NF- κ B 的 DNA 结合活性,从而抑制 BALB/c 裸鼠的乳腺癌细胞 (MDA-MB-231) 异种移植瘤的生长,发挥抗癌功效。

4.4 桦木酸 桦木酸主要存在于桦木树皮中,属于羽扇豆烷型五环三萜类物质,具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节等广泛的药理作用。异常代谢是癌症的最重要标志之一,糖酵解途径是肿瘤细胞进行能量代谢的主要途径,Jiao L 等^[47] 研究发现桦木酸可通过阻断 caveolin-1/NF- κ B/c-Myc 途径抑制乳腺癌细胞糖酵解和生长;Shankar E 等^[48] 发现桦木酸可以时间和剂量依赖性的方式稳定 p53 表达和下调 NF- κ B 信号通路,诱导前列腺 LNCaP 与 DU145 癌细胞凋亡;Rabi T 等^[49] 研究发现桦木酸可通稳定 I κ B α 抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 激活,从而使细胞对 TNF- α 诱导的细胞凋亡敏感性增加,而桦木酸联合雄激素可有效抑制组成性 NF- κ B/Rel 活化,治疗难治性前列腺癌。

5 展望 NF- κ B 异常调节在肿瘤进展以及耐药性中发挥重要的作用,该信号通路代表了抗癌策略的关键分子靶标,因此开发靶向 NF- κ B 信号通路的抑制剂对肿瘤治疗有重要的意义。萜类化合物功能特殊、资源丰富,可抑制 NF- κ B 各阶段的信号传导,如 IKK 和 I κ B α 磷酸化激活、NF- κ B 核内的转运和与 DNA 的结合能力等,从而抑制肿瘤细胞的增殖和转移,促进细胞凋亡及对放疗、化疗和激素治疗的敏感性等。综上实验研究表明,萜类中药单体对 NF- κ B 信号通路有良好的靶向作用,为寻找新型 NF- κ B 抑制剂提供了重要的结构来源,但目前研究多停留在体外实验层次,靶向调控 NF- κ B 及其上下游基因的作用机制也相对表浅。因此,在此基础上深入体内外实验研究,筛选出机制明确并精准靶向

NF- κ B 信号通路的萜类单体药物,将实验结果推向临床,将为药物转化提供的实验依据。

参 考 文 献

- [1] 杨廷,曹刚,刘媛媛,等.分子靶向抗肿瘤药物的作用机制及临床研究进展[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(31):188.
- [2] 吴万垠.中医药在现代肿瘤治疗中的补充作用[J].中国中西医结合杂志,2020,40(11):1291-1293.
- [3] 吴万垠.肿瘤靶向药物治疗时代中医药定位与发展[J].中国中西医结合杂志,2018,38(8):908-910.
- [4] 王晓晨,吉爱国.NF- κ B 信号通路炎症反应[J].生理科学进展,2014,45(1):68-71.
- [5] Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(5):309-324.
- [6] 李彦辰,郭元虎.NF- κ B 介导的炎症通路与消化道肿瘤相关研究进展[J].智慧健康,2020,6(24):28-29.
- [7] Hou W, Liu B, Xu H. Triptolide: Medicinal chemistry, chemical biology and clinical progress. [J]. Eur J Med Chem, 2019, 176(8):378-392.
- [8] 芦清,何丽娟,李东悦,等.萜类化合物抗肿瘤及其作用机制研究进展[J].黑龙江科技信息,2016,(30):149-151.
- [9] WU H, Li W, Wang T, et al. Paeoniflorin suppress NF-kappaB activation through modulation of I kappaB alpha and enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis in human gastric carcinoma cells[J]. Biomed Pharmacother, 2008, 62(9):659-666.
- [10] Fang S, Zhu W, Zh Y, et al. Paeoniflorin modulates multidrug resistance of a human gastric cancer cell line via the inhibition of NF-kappaB activation[J]. Mol Med Rep, 2012, 5(2):351-356.
- [11] 高天勤,李欣,董圣军,等.芍药苷对人上皮性卵巢癌 HO8910 细胞增殖、凋亡及迁移的影响及其机制研究[J].药学研究,2019,38(4):198-200.
- [12] Berchtold CM, Chen KS, Miyamoto S, et al. Perillyl alcohol inhibits a calcium-dependent constitutive nuclear factor-kappaB pathway[J]. Cancer Res, 2005, 65(18):8558-8566.
- [13] 刘行仁,白义凤,梁良,等.紫苏醇对肺癌 A549 细胞增殖和侵袭的抑制作用机制的研究[J].中国免疫学杂志,2017,33(6):859-863.

- [14] 孙立宏, 孙立明. 香叶醇的研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2009, 24 (5): 428–430.
- [15] Madankumar A, Tamilarasi S, Premkumar T, et al. Geraniol attenuates 4NQO-induced tongue carcinogenesis through downregulating the activation of NF-kappaB in rats [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 434 (1-2): 7–15.
- [16] Vinothkumar V, Manoharan S, Sindhu G, et al. Geraniol modulates cell proliferation, apoptosis, inflammation, and angiogenesis during 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis [J]. Mol Cell Biochem, 2012, 369 (1-2): 17–25.
- [17] 金晓馨. 香叶醇抗胰腺癌作用及其机制的实验研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [18] Nunes JJ, Pandey SK, Yadav A, et al. Targeting NF-kappa B signaling by artesunate restores sensitivity of castrate-resistant prostate cancer cells to antiandrogens [J]. Neoplasia, 2017, 19 (4): 333–345.
- [19] Thanaketaisarn O, Waiwut P, Sakurai H, et al. Artesunate enhances TRAIL-induced apoptosis in human cervical carcinoma cells through inhibition of the NF-kappaB and PI3K/Akt signaling pathways [J]. Int J Oncol, 2011, 39 (1): 279–285.
- [20] Hwang YP, Yun HJ, Kim HG, et al. Suppression of PMA-induced tumor cell invasion by dihydroartemisinin via inhibition of PKCalpha/Raf/MAPKs and NF-kappaB/AP-1-dependent mechanisms [J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79 (12): 1714–1726.
- [21] Wang SJ, Bei S, Cheng ZX, et al. Dihydroartemisinin inhibits angiogenesis in pancreatic cancer by targeting the NF- κ B pathway [J]. Chemother Pharmacol, 2011, 68 (6): 1421.
- [22] Liao K, Xia B, Zhuang QY, et al. Parthenolide inhibits cancer stem-like side population of nasopharyngeal carcinoma cells via suppression of the NF-kappaB/COX-2 pathway [J]. Theranostics, 2015, 5 (3): 302–321.
- [23] Liu JW, Cai MX, Xin Y, et al. Parthenolide induces proliferation inhibition and apoptosis of pancreatic cancer cells *in vitro* [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29 (1): 108.
- [24] Suvannasankha A, Crean CD, Shanmugam R, et al. Antimyeloma effects of a sesquiterpene lactone parthenolide [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14 (6): 1814–1822.
- [25] Pitchai D, Roy A, Banu S. *In vitro* and *in silico* evaluation of NF-kappaB targeted costunolide action on estrogen receptor-negative breast cancer cells—a comparison with normal breast cells [J]. Phytother Res, 2014, 28 (10): 1499–1505.
- [26] Choi YK, Cho SG, Woo SM, et al. Saussurea lap-pa Clarke-Derived Costunolide Prevents TNF alpha-Induced Breast Cancer Cell Migration and Invasion by Inhibiting NF-kappa B Activity [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013 (2013): 936257.
- [27] Oh GS, Pae HO, Chung HT, et al. Dehydrocostus lactone enhances tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis of human leukemia HL-60 cells [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2004, 26 (2): 163.
- [28] Yuan M, Meng W, Liao W, et al. Andrographolide antagonizes TNF-alpha-induced IL-8 via inhibition of NADPH oxidase/ROS/NF-kappaB and Src/MAPKs/AP-1 axis in human colorectal cancer HCT116 cell [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66 (20): 5139–5148.
- [29] Preet R, Chakraborty B, Siddharth S, et al. Synthesis and biological evaluation of andrographolide analogues as anti-cancer agents [J]. Eur J Med Chem, 2014, 85 (10): 95–106.
- [30] Zhang QQ, Zhou DL, Ding Y, et al. Andrographolide inhibits melanoma tumor growth by inactivating the TLR4/NF-kappaB signaling pathway [J]. Melanoma Res, 2014, 24 (6): 545–555.
- [31] Hung SK, Hung LC, Kuo CD, et al. Andrographolide sensitizes Ras-transformed cells to radiation *in vitro* and *in vivo* [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77 (4): 1232–1239.
- [32] Lou C, Lu H, Ma Z, et al. Ginkgolide B enhances gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer cell lines via inhibiting PAFR/NF- κ B pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109 (1): 563–572.
- [33] Ghosh S, Dungdung SR, Choudhury ST, et al. Mitochondria protection with ginkgolide B-loaded polymeric nanocapsules prevents diethylnitrosamine-induced hepatocarcinoma in rats [J]. Nanomedicine (Lond), 2014, 9 (3): 441–456.

- [34] Banerjee S, Sangwan V, McGinn O, et al. Triptolide-induced cell death in pancreatic cancer is mediated by O-GlcNAc modification of transcription factor Sp1[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (47): 33927–33938.
- [35] Kwon HY, Kim SJ, Kim CH, et al. Triptolide down-regulates human GD3 synthase (hST8Sia I) gene expression in SK-MEL-2 human melanoma cells[J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42 (12): 849–855.
- [36] Kang DW, Lee JY, Oh DH, et al. Triptolide-induced suppression of phospholipase D expression inhibits proliferation of MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41 (9): 678–85.
- [37] Yuan Z, Jiang H, Zhu X, et al. Ginsenoside Rg3 promotes cytotoxicity of Paclitaxel through inhibiting NF-kappaB signaling and regulating Bax/Bcl-2 expression on triple-negative breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89 (5): 227–232.
- [38] Yang X, Zou J, Cai H, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits colorectal tumor growth via down-regulation of C/EBPbeta/NF-kappaB signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96 (11): 1240–1245.
- [39] Wang J, Tian L, Khan MN, et al. Ginsenoside Rg3 sensitizes hypoxic lung cancer cells to cisplatin via blocking of NF- κ B mediated epithelial–mesenchymal transition and stemness[J]. *Cancer Lett*, 2018, 415 (2): 73–85.
- [40] Ma H, Yokoyama S, Saiki I, et al. Chemosensitizing effect of saikosaponin B on B16F10 melanoma cells[J]. *Nutr Cancer*, 2017, 69 (3): 505–511.
- [41] Wong VK, Zhang MM, Zhou H, Saikosaponin-d enhances the anticancer potency of TNF-alpha via overcoming its undesirable response of activating NF-Kappa B signalling in cancer cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013 (3): 745295.
- [42] Hsu YL, Kuo PL, Chiang LC, et al. Involvement of p53, nuclear factor kappaB and Fas/Fas ligand in induction of apoptosis and cell cycle arrest by saikosaponin d in human hepatoma cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2004, 213 (2): 213–221.
- [43] Wu D, Zhang W, Chen Y, et al. Platycodin D inhibits proliferation, migration and induces chemosensitization through inactivation of the NF-kappaB and JAK2/STAT3 pathways in multiple myeloma cells[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(12): 1194–1200.
- [44] Ye Y, Pei L, Ding J, et al. Effects of Platycodin D on S100A8/A9-induced inflammatory response in murine mammary carcinoma 4T1 cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67 (2): 239–247.
- [45] Zhang Z, Zhao M, Zheng W, et al. Platycodin D, a triterpenoid saponin from *Platycodon grandiflorum*, suppresses the growth and invasion of human oral squamous cell carcinoma cells via the NF-kappaB pathway[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31 (9): 1–7.
- [46] Chun J, Kim YS. Platycodin D inhibits migration, invasion, and growth of MDA-MB-231 human breast cancer cells via suppression of EGFR-mediated Akt and MAPK pathways[J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 205 (3): 212–221.
- [47] Jiao L, Wang S, Zheng Y, et al. Betulinic acid suppresses breast cancer aerobic glycolysis via caveolin-1/NF-kappaB/c-Myc pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 161 (3): 149–162.
- [48] Shankar E, Zhang A, Franco D, et al. Betulinic acid-mediated apoptosis in human prostate cancer cells involves p53 and nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) pathways[J]. *Molecules*, 2017, 22 (2): 264.
- [49] Rabi T, Shukla S, Gupta S. Betulinic acid suppresses constitutive and TNFalpha-induced NF-kappaB activation and induces apoptosis in human prostate carcinoma PC-3 cells[J]. *Mol Carcinog*, 2008, 47 (12): 964–973.

(收稿: 2020–10–13 在线: 2021–05–10)

责任编辑: 赵芳芳