

· 综述 ·

植物源核转录因子- κ B 抑制剂研究进展程齐来^{1,2}, 李映辰¹, 李洪亮², 黄志勤², 刘塔斯^{1*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

2. 赣南医学院药学院, 江西 赣州 341000

摘要: 核转录因子- κ B (NF- κ B) 控制 500 个以上基因的表达, 是炎症、细胞增殖与凋亡的下游调节中心, 其在人类健康的诸多方面 (包括先天与后天性免疫的发生与发展) 起着重要的作用。NF- κ B 的降解与许多疾病如癌症、慢性炎症有关。尽管有大量文献报道了源自天然或人工合成的 NF- κ B 抑制剂, 然而这些调节子并不能充分地针对治疗目的, 因此寻找有医疗用途、副作用小、高效、特异的 NF- κ B 抑制剂仍然是当前研究的重点。来源于植物的天然产物及其衍生物主要有酚类、萜类、生物碱类、木脂素类等物质, 近年来有越来越多的新化合物被分离与鉴定, 并具有良好的药用价值。开发治疗癌症和免疫失调等与 NF- κ B 相关疾病的有效、安全的药物, 植物源天然产物是具有前景的先导化合物来源。针对近年来出现的植物源 NF- κ B 抑制剂进行简要的概述。

关键词: 核转录因子- κ B; 核转录因子- κ B 抑制剂; 癌症; 炎症; 天然产物

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)19-2855-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.19.024

Advances in studies on inhibitors of NF- κ B derived from plantCHENG Qi-lai^{1,2}, LI Ying-chen¹, LI Hong-liang², HUANG Zhi-qin², LIU Ta-si¹

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. School of Pharmacy, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China

Abstract: Plant secondary metabolites (natural products) have been a source for many medicines. Their functions in plants often remain unknown, but in recent years there are more and more new compounds isolated and identified and their medicinal potentials are investigated. The major classes of plant natural products and various derivatives thereof are: phenolics, terpenoids, alkaloids, and lignans. The major transcription factor, nuclear factor- κ B (NF- κ B) is a central downstream regulator of inflammation, cell proliferation, and apoptosis which controls the expression of more than 500 genes. It plays an essential role in several aspects of human health including the development of innate and adaptive immunity. The degradation of NF- κ B is associated with many ailments including cancer and chronic inflammatory diseases. In spite of a vast literature describing NF- κ B inhibitors from many natural or synthetic sources, such modulators have not been fully tapped for therapeutic purposes and the search for effective and specific inhibitors for therapeutic use with fewer side effects is still relevant and ongoing. Plant-derived phytochemicals are promising the lead compounds to develop potent and safe inhibitors for cancer and inflammatory disorders driven by NF- κ B. The recent knowledge on the plant-derived phytochemicals and their major NF- κ B molecular targets are briefly reviewed in this paper.

Key words: nuclear factor- κ B; inhibitors of NF- κ B; cancer; inflammation; natural product

核转录因子- κ B (NF- κ B) 家族调控数百个与多种细胞过程有关的基因的表达, 如细胞增殖、分化和死亡以及先天与后天的免疫反应等。在过去 10 年间涉及 NF- κ B 的研究领域飞速发展, 尽管从发现 NF- κ B 至今仅 28 年时间, 它也就是人类已发现的

近 2 000 个转录因子之一, 但是在 PubMed 数据库中所列的主题与转录因子相关的研究性论文中, 约有十分之一与 NF- κ B 相关。在许多癌细胞中 NF- κ B 具有持续活性, 牵涉到很多信号通路, 极有可能要联网激活^[1]。不同的刺激物和高度网络化的通路能调

收稿日期: 2014-05-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81360627); 江西省自然科学基金资助项目 (20132BAB205088)

作者简介: 程齐来 (1978—), 男, 在读博士, 副教授, 从事中药资源开发与利用研究。Tel: 18970786158 E-mail: cql_57@126.com

*通信作者 刘塔斯 (1952—), 女, 博士生导师, 教授, 从事中药资源开发与利用研究。Tel: 13036794420 E-mail: liutasi@126.com

节 NF- κ B, 因此建议在抗癌及抗炎治疗中采用多靶点途径。植物来源化合物以 NF- κ B 通路多个环节为靶点, 正成为防治癌症有前景的药物。NF- κ B 在炎症、免疫失调和癌症以及分子机制尚未明确的相关疾病(如疲劳、抑郁、失眠等)的发生发展过程中占主要作用^[2]。因此, NF- κ B 被认为是合成和天然新药治疗性调整的一个重要靶点。

1 NF- κ B 信号通路

1986年, Sen等^[3]首次从鼠B淋巴细胞核提取物中, 发现一种能与免疫球蛋白 κ 轻链基因增强子 κ B序列(GGGACTTCC)特异结合, 调节其基因表达的核蛋白因子, 称之为核转录因子- κ B(NF- κ B)。随后大量的研究又陆续发现了NF- κ B家族的其他成员, 其构成亚基分别是NF- κ B₁(P50)、NF- κ B₂(P52)、P65(RelA)、c-Rel(Rel)、RelB等, 因这些亚基的N-末端均连有约300个氨基酸残基的Rel同源区(rel homology domain, RHD), 故统称为NF- κ B/Rel蛋白家族。其RHD内含DNA结合区、二聚体化区和核定位序列, 分别具有与DNA κ B序列结合, 与同源或异源亚基二聚体化以及与NF- κ B抑制蛋白(I κ B)家族成员相互作用并携带核定位信号(NLS), 参与活化的NF- κ B由细胞质向细胞核的迅速移动等功能。

最基本的NF- κ B信号通路, 包括受体和受体近端信号衔接蛋白、I κ B激酶复合物、I κ B蛋白和NF- κ B二聚体。当细胞受到各种胞内外刺激后, I κ B激酶被激活, 从而导致I κ B蛋白磷酸化、泛素化, 进而I κ B蛋白被降解, NF- κ B二聚体得到释放。然后NF- κ B二聚体通过各种翻译后的修饰作用而被进一步激活, 并转移到细胞核中。在细胞核中, 其与目的基因结合, 以促进目的基因的转录。NF- κ B的经典信号通路和非经典信号通路的主要区别在于: 在NF- κ B经典信号通路中, I κ B蛋白的降解使NF- κ B二聚体得到释放; 而在NF- κ B非经典信号通路中, 则是通过p100到p52的加工处理, 使信号通路激活。众多刺激能诱导经典NF- κ B活性, NF- κ B典型的诱导剂包括细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)、病毒和细菌产物脂多糖(LPS, 可以诱发toll样受体及细胞应激, 如DNA损伤、活性氧、缺氧)。大多数诱导物聚集在I κ B激酶 α , β (IKK α , β)二聚体。非经典途径通过受体信号和IKK α 激活, α 聚体的活化能使蛋白前体处理形成有活性的p50/p52聚体^[4]。这个通路

对次级淋巴器官的发展是非常有必要的。大多数NF- κ B抑制剂影响经典通路, 而有一些抑制剂同时影响2条通路。

正常生理状态下, 一种NF- κ B的反应就是自动自我约束, 通过负反馈环的诱导, 包括伴随下调信号通路导致IKK活化的蛋白表达的I κ Bs转录, 如A₂₀。然而在癌症与慢性炎症疾病发生时, NF- κ B活性调节失调, 这种情况发生要么是通过导致IKK-NF- κ B信号高水平的突变, 要么是通过激活NF- κ B的外部刺激物的持续暴露, 如系统或组织微环境细胞激素的释放。与其他信号通路如磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)相互影响会导致汇集于IKK的蛋白激酶B(AKT)及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的信号活化, 而且肿瘤抑制蛋白如p53为NF- κ B活性调节提供了一个重要的机制。这些通路联合确定了NF- κ B正常的生理作用, 同时也决定了在疾病、肿瘤、抗细胞凋亡、对化疗的反应及慢性炎症中NF- κ B的相关生理功能^[5]。

2 植物源NF- κ B抑制剂

一些在临床上的常用药物最初是从植物提取物中发现的, 如阿司匹林源自柳树皮, 紫杉醇来自于太平洋紫杉以及二甲双胍源自法国紫丁香等。植物作为药源还有很大的潜力, 其中有成千上万还未被鉴定的化合物可能被开发成新药, 或作为新药有机合成与修饰的先导结构。

目前有关抑制或调控NF- κ B的天然产物已有一些报道, 本文主要针对源自植物的天然产物进行概述。对近年来发现的植物源NF- κ B抑制剂的归纳总结见表1。表1中共列举了59个化合物, 其中酚类22个(1~22)、醌类5个(23~27)、萜类及其衍生物21个(28~48)、生物碱7个(49~55), 其他类化合物4个(56~59)。许多植物的次生代谢产物如酚类、萜类和生物碱具有重要的药理作用, 包括抗炎与抗癌作用。它们在植物界有限的分类群中呈差异性分布。表1中所列的59个化合物中, 只有菊科的不同种有5个化合物, 21个科有1个化合物, 3个科有2个化合物, 6个科有3个化合物, 2个科有4个化合物。大部分的天然产物对NF- κ B的表达有抑制效果。

表1中所列的化合物大部分是酚类和萜类(约占37%), NF- κ B不同途径的抑制剂中醌类与生物碱也颇具代表性, 还有一些其他类型的化合物如苯醌、环己烷、糖苷、木脂素。这些活性成分存在于

表 1 植物源 NF-κB 抑制剂
Table 1 NF-κB inhibitors of plant source

序号	活性成分	化学分类	植物来源 (科)	药用部位	作用机制
1	酚类 漆树酸 (anacardic acid)	水杨酸衍生物	腰果 <i>Anacardium occidentale</i> (漆树科)	果皮	NF-κB 下调 lunasin 肽协同作用 ^[6]
2	紫柳因 (butein)	查耳酮	山漆 <i>Toxicodendron vernicifluum</i> (漆树科)	茎	抑制 NF-κB、血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 活性 ^[7]
3	ADEE (白芷的乙醇提取物) ^[8]	白芷乙醇提取物	白芷 <i>Angelica dahurica</i> (伞形科)	根	通过 IκBα 降解抑制 NF-κB 核转运
4	豆蔻明 (cardamonin) ^[9]	查耳酮	山姜 <i>Alpinia rafflesiana</i> (姜科)	果实	降低 NF-κB DNA 结合活性
5	紫鼠尾草酸 (carnosic acid) ^[10]	苯二酚/枞烷/二萜	迷迭香 <i>Rosmarinus officinalis</i> (唇形科)	叶	阻断 NF-κB 核转运及其上游信号 Syk/Src、PI3K、IκBα 等
6	紫鼠尾草酚 (carnosol) ^[11]	酚类二萜	迷迭香 <i>Rosmarinus officinalis</i> (唇形科)	叶	降低 NF-κB 转运及转录活性
7	儿茶 (catechin) ^[12]	黄酮醇	檫 <i>Camellia sinensis</i> (山茶科)	叶	下调 NF-κB 表达
8	柘木黄酮 B (cudraflavone B) ^[13]	黄酮类	长圆叶摩尼树 <i>Morus alba</i> (桑科)	根	抑制 NF-κB 转运至巨噬细胞核
9	姜黄 (curcumin) ^[14]	酚类	姜黄 <i>Curcuma domestica</i> (姜科)	根茎	抑制 IκBα 磷酸化、p65 磷酸化和乙酰化、核转移
10	DEDIC [2-(<i>cis</i> -1, 2-dihydroxy-4-oxo-cyclohex-5-enyl)-5, 7-dihydroxy-chromone] ^[15]	黄酮类	针毛蕨 <i>Macrothelypteris torresiana</i> (金星蕨科)	根	增加神经瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性来抑制 NF-κB
11	没食子酸盐 (epigallocatechin gallate) ^[16]	儿茶素	野茶树 <i>Camellia sinensis</i> (山茶科)	叶	下调 NF-κB、c-Jun 表达
12	酚类 橙皮素代谢物 (hesperitin metabolites) ^[17]	黄烷酮类	柑橘属 <i>Citrus genus</i> (芸香科)	果实	下调 LPS 诱导的 NF-κB 活性
13	异甘草素 (isoliquiritigenin) ^[18]	查耳酮类	光果甘草 <i>Glycyrrhiza glabra</i> (豆科)	根	抑制 LPS 诱导 TLR4 二聚化导致 NF-κB 受抑制
14	木犀草素 (luteolin) ^[19]	黄酮类	芹菜 <i>Apium graveolens</i> (伞形科)	叶	胞内产生 ROS 依次调节肿瘤细胞 AMPK-NF-κB 信号
15	柚皮素 (naringenin) ^[20]	黄烷酮类	葡萄柚 <i>Citrus paradisi</i> (芸香科)	果实	通过 EGFR-PI3K-AKT/ERK MAPK 激酶信号通路抑制 NF-κB
16	白皮杉醇 (piceatannol) ^[21]	芪类化合物	挪威云杉 <i>Picea abies</i> (松科)	根	抑制 TNF-α 脱落导致 TNF-α/NF-κB 受抑制
17	槲皮素 (quercetin) ^[22]	黄酮醇	野茶树 <i>Camellia sinensis</i> (山茶科)	叶及其他组织	调节 NF-κB p65 核转移
18	茶多酚 (quince polyphenols) ^[23]	多酚类	榲桲 <i>Cydonia oblongga</i> (蔷薇科)	果皮	抑制 LPS 介导的 NF-κB 活化
19	白藜芦醇 (resveratrol) ^[24]	芪类化合物	葡萄 <i>Vitis vinifera</i> (葡萄科)	果皮	减少 p65 和 IκBα 的表达
20	迷迭香酸 (rosmarinic acid) ^[25]	黄酮	迷迭香 <i>Rosmarinus officinalis</i> (唇形科)	叶	抑制 TNF-α 诱导的 ROS 产生及 NF-κB 活化并增强 TNF-α 诱导的细胞凋亡
21	酚类 蟛蜞菊内酯 (wedelolactone) ^[26]	香豆草酰类	金盏蟛蜞菊 <i>Wedelia calendulacea</i> (菊科)	茎	选择性抑制 IκB 激酶
22	黄腐酚 (xanthohumol) ^[27]	烯化查耳酮	啤酒花 <i>Humulus lupulus</i> (桑科)	雌花	下调 NF-κB、FAK 等信号通路基础水平

续表 1

序号	活性成分	化学分类	植物来源 (科)	药用部位	作用机制
23	醌类 葱贝素 (embelin) [28]	苯醌	白花酸藤果 <i>Embelia ribes</i> (紫金牛科)	果实	抑制 NF- κ B 活性及 I κ B α 磷酸化和降解
24	大黄素 (citreorosein) [29]	蒽醌	虎杖 <i>Polygoni cuspidati</i> (蓼科)	根	抑制 NF- κ B p65 亚基及同源 DNA 结合活性
25	红葱丙素 (isoleutherin) [30]	萘醌	鳞茎红葱 <i>Eleutherine bulbosa</i> (鸢尾科)	鳞茎	通过 LPS 抑制 NF- κ B 转录活性
26	白花丹素 (plumbagin) [31]	萘醌	白花丹 <i>Plumbago zeylanica</i> (白花丹科)	根	抑制 NF- κ B 磷酸化和 DNA 结合活性
27	百里香醌 (thymoquinone) [32]	醌类	黑种草 <i>Nigella sativa</i> (毛茛科)	种子	通过调控 Cys38 抑制 NF- κ B
28	萜类 青蒿素 (artemisinin) [33]	倍半萜内酯	青蒿 <i>Artemisia annua</i> (菊科)	全草	抑制 I κ B α 磷酸化和降解及 NF- κ B p65 亚基核转运
29	巴兰精 (bharangin) [34]	甲基化醌类双萜	蒙自豆腐柴 <i>Premna herbacea</i> (唇形科)	根	通过修饰 p65 Cys38 抑制 NF- κ B 诱导活性、降低 I κ B α 激酶活性等
30	β -石竹烯 (β -caryophyllene) [35]	倍半萜	胡椒 <i>Piper nigrum</i> (胡椒科)	果实	抑制 I κ B α/β 激酶活性
31	雷公藤红素 (celastrol) [36]	三萜烯酸	雷公藤 <i>Tripterygium wilfordii</i> (卫矛科)	根	抑制 I κ B α 激酶活性及磷酸化、p65 磷酸化
32	萜类 薯蓣皂素 (diosgenin) [37]		蜀葵叶薯蓣 <i>Dioscorea althaeoides</i> (薯蓣科)	块茎	减少诱导性 NF- κ B
33	七叶皂素 (escin) [38]		七叶树 <i>Aesculus hippocastanum</i> (无患子科)	种子	通过抑制 IKK 抑制 NF- κ B 活性
34	人参皂苷 Rg ₃ (ginsenoside Rg ₃) [39]	三萜苷	人参 <i>Panax ginseng</i> (五加科)	根	增强大肠癌细胞对紫杉醇的敏感性
35	人参皂苷 Rh ₂ (ginsenoside Rh ₂) [40]	三萜苷、甾类皂苷	人参 (五加科)	根	降低 p65 活性
36	impressic acid [41]	羽扇豆烷型三萜	细柱五加 <i>Acanthopanax koreanum</i> (五加科)	叶	抑制肿瘤细胞 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活性
37	咖啡豆醇 (kahweol) [42]	二萜类	阿拉伯咖啡 <i>Coffea arabica</i> (茜草科)	种子	抑制依赖 NF- κ B 的转录活性
38	羽扇豆醇 (lupeol) [43]	三萜化合物	芒果 <i>Mangifera indica</i> (漆树科)	果实	上调抑制因子 I κ B α 使 NF- κ B 失活
39	蕃茄红素 (lycopene) [44]	四萜类	蕃茄 <i>Solanum lycopersicum</i> (茄科)	果实	抑制 NF- κ B 活性
40	山楂酸 (maslinic acid) [45]	五环三萜酸	木犀榄 <i>Olea europaea</i> (木犀科)	果皮	抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活性, 降低 NF- κ B 调节基因的表达
41	印苦楝内酯 (nimbolide) [46]	二萜类	印度苦楝 <i>Azadirachta indica</i> (楝科)	叶和花	抑制 NF- κ B 与 DNA 结合
42	萜类 NUP (Nuphar alkaloids mixture) [47]	倍半萜内酯、含硫生物碱	欧亚萍蓬草 <i>Nuphar lutea</i> (睡莲科)	根茎与叶	下调 NF- κ B 及其诱导细胞凋亡
43	小白菊内酯 (parthenolide) [48]	倍半萜	艾 <i>Tanacetum parthenium</i> (菊科)	叶	抑制 NF- κ B 介导的原凋亡基因的转录
44	胡黄连素 (picroliv) [49]	环烯醚萜类	胡黄连 <i>Picrorhiza kurrooa</i> (玄参科)	根	在 p65 中结合 Cys38

续表 1

序号	活性成分	化学分类	植物来源 (科)	药用部位	作用机制
45	巴尔喀蒿烯内酯 (santamarin) ^[50]	倍半萜内酯	牛蒡 <i>Saussurea lappa</i> (菊科)	根	抑制 IκB 磷酸化
46	γ-生育三烯酸 (γ-tocotrienol) ^[51]	类异戊二烯	薏米 <i>Coix chinensis</i> (禾本科)	果实	通过 γ-T3 抑制 NF-κB 活性及抑制细胞关键调控子
47	大根香叶内酯 (sesquiterpene lactones) ^[52]	倍半萜烯内酯	菊科 (Asteraceae) 各种植物	各种器官	在 p65 的 DNA 结合域烷基化 Cys38
48	雷公藤甲素 (triptolide) ^[53]	二萜类	雷公藤 <i>Tripterygium wilfordii</i> (卫矛科)	各种器官	抑制 NF-κB 活性但不直接阻断 p65 与 DNA 的结合
49	生物碱 小檗碱 (berbamine)	异喹啉碱	黄芦木 <i>Berberis amurensis</i> 、 冬青叶小檗 <i>Berberis aquifolium</i> (小檗科)	根、根茎、 皮	抑制 NF-κB 和 IκBα 磷酸化 ^[54] ; 抑制 IκB 磷酸化 ^[55]
50	头花千金藤碱 (cepharanthine)	吡啶生物碱	金线吊乌龟 <i>Stephania cepharantha</i> (防己科)	叶	抑制 IKK 通路从而抑制 NF-κB 活性 ^[56]
51	小穗苈麻素 (cryptopleurine)	邻二氮杂菲喹啉生物碱	多毡毛苈麻 <i>Boehmeria pannosa</i> (荨麻科)	根	抑制 NF-κB 通路 ^[57]
53	北豆根碱 (dauricine) ^[58]	异喹啉生物碱	蝙蝠葛 <i>Menispermum dauricum</i> (防己科)	块茎	抑制 NF-κB 活性及其下游基因的表达
54	那可汀 (noscapine)	苜基异喹啉碱	罂粟 <i>Papaver somniferum</i> (罂粟科)	种子	抑制 NF-κB 信号通路 ^[59]
55	青藤碱 (sinomenine)	吡啶生物碱	凤龙 <i>Sinomenium Acutum</i> (防己科)	根	通过抑制 NF-κB 结合活性, 降低 TNFα mRNA 表达 ^[60]
56	其他类 丁烯基酞内酯 (butylidenephthalide)	苯酞衍生物	当归 <i>Angelica sinensis</i> (伞形科)	根	抑制依赖 NF-κB 通路 ^[61]
57	巴豆环氧素 (crotepoxyde) ^[62]	环己烷双环氧化物	美山柰 <i>Kaempferia pulchra</i> (姜科)	根茎	抑制 NF-κB 的表达
58	硫秋水碱 (thiocolchicoside)	葡萄糖苷	嘉兰 <i>Gloriosa superba</i> (百合科)	根、种子	抑制 NF-κB 及其调控的基因产物 ^[63]
59	芝麻素 (sesamin)	木脂素	芝麻 <i>Sesamum indicum</i> (胡麻科)	种子	抑制与 NF-κB 相关的信号通路 ^[64]

植物的不同器官(根、块茎、根茎、叶、茎、树皮、果实和种子)内,同一植物的一些器官(非所有)可能含有相同的活性成分,植物的采收季节也会影响它们的生物活性。

其中一些化合物已经得到较全面的研究,并且它们的许多作用靶点和作用机制也得到了广泛地阐述,如姜黄素、番茄红素、小白菊内酯等。对影响 NF-κB 活性的化合物的作用方式和特异性的研究将决定一个化合物是否具多靶点或特异性,这 2 种类型的化合物在临床治疗方面可以单用或与其他药物联合使用。另外,不同的次生代谢物可以调控相同的靶点,如醌类和多种萜类,都表现出通过 cystein38

抑制 p65, 通过 cystein179 抑制 IKK。

3 调控靶点

Gupta 等^[65]已经阐述了大量天然产物对 NF-κB 信号通路不同水平地调节,表 1 中近几年的植物次生代谢产物的调控靶点分类如下。

3.1 上游信号抑制

通过 LPS 诱导的 4 型 Toll 样受体 (TLR-4) 调节(甘草素、亚丁基苯酞);活性氧调节(鼠尾草酸、雷公藤红素、大黄素、木犀草素、4, 5, 7-三羟黄酮、迷迭香酸、芝麻素);通过抑制 TNF-α 信号(青蒿素、山楂酸、雷公藤甲素、青藤碱、黄睡莲提取物);通过调节 ERK1/2 (β-石竹烯)。

3.2 IKK 调节

通过直接结合 Cys179(白皮杉醇、蟛蜞菊内酯、黄腐醇、葱贝素、青蒿素、七叶皂素、山楂酸、小白菊内酯、雷公藤甲素、防己碱、头花千金藤碱)。

3.3 IκB 调节

通过 IκB 磷酸化和降解及 IκB 核易位(鼠尾草酸、白藜芦醇、葱贝素、青蒿素、巴兰精、雷公藤红素、巴尔喀蒿烯内酯、雷公藤甲素、小檗胺、小檗碱)。

3.4 NF-κB 调控

通过调节 Cys38(白花丹素、百里香醌、巴兰精、小白菊内酯、胡黄连素、倍半萜内酯); 通过 NF-κB 磷酸化和乙酰化(鼠尾草酸、姜黄色素、雷公藤红素、薯蓣皂素、雷公藤甲素)。

3.5 NF-κB 核易位(转运)

鼠尾草酸、鼠尾草酚、拓木黄酮 B、小檗胺。

3.6 影响 NF-κB DNA 结合活性

豆蔻明、大黄素、巴兰精、番茄红素、印苦楝内酯、雷公藤甲素、防己碱。

3.7 影响 NF-κB 转录活性

鼠尾草酚、拓木黄酮 B、咖啡豆醇、小白菊内酯、北豆根碱、三烯生育酚、那可汀、硫秋水仙苷。

3.8 其他

抑制细胞存活(羽扇豆醇); 诱导细胞凋亡和凋亡蛋白酶活化(迷迭香酸、NUP); 抗癌药物恶性细胞增敏剂(DEDIC、NUP)。

4 结语与展望

近些年来有关 NF-κB 构效关系的研究取得了一些显著的进展, 然而把 NF-κB 作为治疗靶点应用于临床药物开发方面仍方兴未艾。因此, 目前研究人员面临的一个主要挑战是开发针对治疗不同疾病的 NF-κB 抑制剂, 这些都是基于它们各自靶向特异通路或细胞的能力, 选择性靶向该通路核心组分的有效 NF-κB 抑制剂的开发需要建立剂量与靶点抑制之间的联系。治疗干预的重点包括 IKK 靶向上调、IKK 活化、IκB 降解、NF-κB 修饰、NF-κB DNA 结合及其转录活性的调控。NF-κB 通路治疗潜力的充分实现取决于对其调控复杂性、细胞类型及刺激物(调控成分)的进一步研究。

植物次生代谢物是新药开发必不可少的来源之一。植物中集合了各类复杂的生物分子(次生代谢产物), 它们一方面能够精确地选择作用靶点, 另一方面能够发挥多向性、多靶点的生物学效应。从植

物中寻找有医疗用途、副作用小、高效、特异的 NF-κB 抑制剂仍然是当前研究的重点, 将具有广阔的开发前景。

参考文献

- [1] Paola C, Lee Y J, Todd P, *et al.* Poly (ADP-ribose) polymerase-1 and its cleavage products differentially modulate cellular protection through NF-κB-dependent signaling [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(3): 640-651.
- [2] Perkins N D. The diverse and complex roles of NF-κB subunits in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2): 121-132.
- [3] Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by a posttranscriptional mechanism [J]. *Cell*, 1986, 47(6): 921-928.
- [4] Fahan M, Lulu F, Marcia I, *et al.* NF-κB p65 recruited PDCD5-mediated apoptosis in cancer cells [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(3): 506-517.
- [5] Jung O B, Young S J, Dae H K, *et al.* (E)-2, 4-Bis (p-hydroxyphenyl)-2-butenal inhibits tumor growth via suppression of NF-κB and induction of death receptor 6 [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(1): 165-178.
- [6] Hsieh C C, Hernandez-Ledesma B, de Lumen B O. Cell proliferation inhibitory and Apoptosis-inducing properties of anacardic acid and lunasin in human breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. *Food Chem*, 2011, 125(7): 630-636.
- [7] Moon D O, Choi Y H, Moon S K, *et al.* Butein suppresses the expression of nuclear factor-kappaB-mediated matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor in prostate cancer cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(7): 1927-1934.
- [8] Lee M Y, Lee J A, Seo C S, *et al.* Anti-inflammatory activity of *Angelica dahurica* ethanolic extract on RAW264. 7 cells via upregulation of hemoxygenase-1 [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(5): 1047-1055.
- [9] Chow Y L, Lee K H, Vidyadaran S, *et al.* Cardamonin from *Alpinia rafflesiana* inhibits inflammatory responses in IFN-γ/LPS-stimulated BV2 microglia via NF-κB signalling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(4): 657-665.
- [10] Oh J, Yu T, Choi S J, *et al.* Syk/Src pathway-targeted inhibition of skin inflammatory responses by carnosic acid [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, doi: 10.1155/2012/781375.
- [11] Lian K C, Chuang J J, Hsieh C W, *et al.* Dual mechanisms

- of NF- κ B inhibition in Carnosol treated endothelial cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 245(1): 21-35.
- [12] Bharrhan S, Koul A, Chopra K, *et al.* Catechin suppresses an array of signalling molecules and modulates alcohol-induced endotoxin mediated liver injury in a rat model [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20635.
- [13] Hosek J, Bartos M, Chudik S, *et al.* Natural compound cudraflavone B shows promising anti-inflammatory properties *in vitro* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(4): 614-619.
- [14] Buhmann C, Mobasheri A, Busch F, *et al.* Curcumin modulates nuclear factor kappa B (NF- κ B)-mediated Inflammation in human tenocytes *in vitro* role of the phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(32): 28556-28566.
- [15] Liu H, Jiang C, Xiong C, *et al.* DEDC, a new flavonoid induces apoptosis via a ROS-dependet mechanism in human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2012, 26(1): 16-23.
- [16] Giakoustidis A E, Giakoustidis D E, Koliakou K, *et al.* Inhibition of intestinal ischemia/reperfusion induced apoptosis and necrosis via down-regulation of the NF- κ B, c-Jun and Caspase-3 expression by epigallocatechin-3-gallate administration [J]. *Free Radic Res*, 2008, 42(2): 180-188.
- [17] Yang H L, Chen S C, Kumar K J S, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory potential of hesperetin metabolites obtained from hesperetin-administered rat serum: an *ex vivo* approach [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(1): 522-532.
- [18] Park S J, Youn H S. Suppression of homodimerization of toll-like receptor 4 by isoliquiritigenin [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(14): 1736-1740.
- [19] Hwang J T, Park O J, Lee Y K, *et al.* Anti-tumor effect of luteolin is accompanied by AMP activated protein kinase and nuclear factor- κ B modulation in HepG2 hepatocarcinoma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(1): 25-31.
- [20] Yang J, Li Q, Zhou X D, *et al.* Naringenin attenuates mucous hypersecretion by modulating reactive oxygen species production and inhibiting NF- κ B activity via EGFR-PI3K-Akt/ERK MAPKinase signaling in human airway epithelial cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 351(2): 29-40.
- [21] Liu W S, Chang L S. Suppression of Akt/Foxp3-mediated miR-183 expression blocks Sp1-mediated ADAM17 expression and TNF α -mediated NF- κ B activation in piceatannol-treated human leukemia U937 cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(5): 670-680.
- [22] Bhaskar S, Shalini V, Helen A. Quercetin regulates oxidized LDL induced inflammatory changes in human PBMCs by modulating the TLR-NF- κ B signaling pathway [J]. *Immunobiol*, 2011, 216(3): 367-373.
- [23] Essafi-Benkhadir K, Refai A, Riahi I, *et al.* Quince (*Cydonia oblonga* Miller) peel polyphenols modulate LPS-induced inflammation in human THP-1-derived macrophages through NF- κ B, p38MAPK and Akt inhibition [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(1): 180-185.
- [24] Kumar A, Sharma S S. NF- κ B inhibitory action of resveratrol: a probable mechanism of neuroprotection in experimental diabetic neuropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(2): 360-365.
- [25] Moon D O, Kim M O, Lee J D, *et al.* Rosmarinic acid sensitizes cell death through suppression of TNF- α -induced NF- κ B activation and ROS generation in human leukemia U937 cells [J]. *Cancer Lett*, 2010, 288(2): 183-191.
- [26] Zhang W, Li X J, Zeng X, *et al.* Activation of nuclear factor- κ B pathway is responsible for tumor necrosis factor- α -induced up-regulation of endothelin B2 receptor expression in vascular smooth muscle cells *in vitro* [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 209(3): 107-112.
- [27] Benelli R, Vene R, Ciarlo M, *et al.* The AKT/NF- κ B inhibitor xanthohumol is a potent antilymphocytic leukemia drug overcoming chemoresistance and cell infiltration [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(12): 1634-1642.
- [28] Reuter S, Prasad S, Phromnoi K, *et al.* Embelin suppresses osteoclastogenesis induced by receptor activator of NF- κ B ligand and tumor cells *in vitro* through inhibition of the NF- κ B cell signaling pathway [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(10): 1425-1436.
- [29] Lu Y, Suh S J, Li X, *et al.* Citreorosein, a naturally occurring anthraquinone derivative isolated from *Polygoni cuspidati radix*, attenuates cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin D₂ generation by blocking Akt and JNK pathways in mouse bone marrow-derived mast cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(3/4): 913-919.
- [30] Song S H, Min H Y, Han A R, *et al.* Suppression of inducible nitric oxide synthase by (-)-isoeleutherin from the bulbs of *Eleutherine americana* through the regulation of NF- κ B activity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(3): 298-302.
- [31] Hafeez B B, Jamal M S, Fischer J W, *et al.* Plumbagin, a plant derived natural agent inhibits the growth of pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo* via targeting EGFR, Stat3 and NF- κ B signaling pathways [J]. *Int J*

- Cancer*, 2012, 131(9): 2175-2186.
- [32] Connelly L, Barham W, Onishko H M, *et al.* Inhibition of NF-kappa B activity in mammary epithelium increases tumor latency and decreases tumor burden [J]. *Oncogene*, 2011, 30(12): 1402-1412.
- [33] Wang Y, Huang Z, Wang L, *et al.* The anti-malarial artemisinin inhibits pro-inflammatory cytokines via the NF-kB canonical signaling pathway in PMA-induced THP-1 monocytes [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(2): 233-241.
- [34] Gupta S C, Kannappan R, Ghazi J K, *et al.* Bharangin, a diterpenoid quinonemethide, abolishes constitutive and inducible nuclear factor-kB (NF-kB) activation by modifying p65 on Cysteine 38 residue and reducing inhibitor of nuclear factor-kB a kinase activation, leading to suppression of NF-kB-regulated gene expression and sensitization of tumor cells to chemotherapeutic agents [J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 80(5): 769-781.
- [35] Bento A F, Marcon R, Dutra R C, *et al.* β -Caryophyllene inhibits dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through CB2 receptor activation and PPARc pathway [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(3): 1153-1166.
- [36] Kannaiyan R, Hay H S, Rajendran P, *et al.* Celastrol inhibits proliferation and induces chemosensitization through down-regulation of NF-kB and STAT3 regulated gene products in multiple myeloma cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(5): 1506-1521.
- [37] Jung D H, Park H J, Byun H E, *et al.* Diosgenin inhibits macrophage-derived inflammatory mediators through downregulation of CK2, JNK, NF-kB and AP-1 activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(9): 1047-1054.
- [38] Harikumar K B, Sung B, Pandey M K, *et al.* Escin, a pentacyclic triterpene, chemosensitizes human tumor cells through inhibition of nuclear factor-kB signaling pathway [J]. *Mol Pharmacol* 2010, 77(5): 818-827.
- [39] Kim S M, Lee S Y, Yuk D Y, *et al.* Inhibition of NF-kB by ginsenoside Rg₃ enhances the susceptibility of colon cancer cells to docetaxel [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(5): 755-765.
- [40] Bi W Y, Fu B D, Shen H Q, *et al.* Sulfated derivative of 20(S)-ginsenoside Rh2 inhibits inflammatory cytokines through MAPKs and NF-kappa B pathways in LPS-induced RAW264. 7 macrophages [J]. *Inflammation*, 2012, 35(5): 1659-1668.
- [41] Kim J A, Yang S Y, Song S B, *et al.* Effects of impressic acid from *Acanthopanax koreanum* on NF-kB and PPARc activities [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(8): 1347-1351.
- [42] Kim H G, Kim J Y, Hwang Y P, *et al.* The coffee diterpene kahweol inhibits tumor necrosis factor- α -induced expression of cell adhesion molecules in human endothelial cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 217(3): 332-341.
- [43] Prasad S, Madan E, Nigam N, *et al.* Induction of apoptosis by lupeol in human epidermoid carcinoma A431 cells through regulation of mitochondrial. Akt/PKB and NF-kB signaling pathways [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(17): 1632-1639.
- [44] Bae J W, Bae J S. Barrier protective effects of lycopene in human endothelial cells [J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(8): 751-58.
- [45] Li C, Yang Z, Zhai C, *et al.* Maslinic acid potentiates the antitumor activity of tumor necrosis factor a by inhibiting NF-kB signaling pathway [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 73.
- [46] Kavitha K, Priyadarsini R V, Anitha P, *et al.* Nimbolide, a neem limonoid abrogates canonical NF-kB and Wnt signaling to induce caspasedependent apoptosis in human hepatocarcinoma (HepG2) cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 681(1/3): 6-14.
- [47] Ozer L, El-On J, Golan-Goldhirsh A, *et al.* Leishmania major: anti-leishmanial activity of *Nuphar lutea* extract mediated by the activation of transcription factor NF-kB [J]. *Exp Parasitol*, 2010, 126(4): 510-516.
- [48] Mathema V B, Koh Y S, Thakuri B C, *et al.* Parthenolide, a sesquiterpene lactone, expresses multiple anticancer and antiinflammatory activities [J]. *Inflammation*, 2011, 35(2): 560-565.
- [49] Anand P, Kunnumakkara A B, Harikumar K B, *et al.* Modification of cysteine residue in p65 subunit of nuclear factor-kB (NF-kB) by Picroliv suppresses NF-kB-regulated gene products and potentiates apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(21): 8861-8870.
- [50] Choi H G, Lee D S, Li B, *et al.* Santamarin, a sesquiterpene lactone isolated from *Saussurea lappa*, represses LPS-induced inflammatory responses via expression of heme oxygenase-1 in murine macrophage cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(3): 271-279.
- [51] Kunnumakkara A B, Sung B, Ravindran J, *et al.* γ -Tocotrienol inhibits pancreatic tumors and sensitizes them to gemcitabine treatment by modulating the inflammatory microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21): 8695-8705.
- [52] Schomberg C, Schuehly W, Da Costa F B, *et al.* Natural sesquiterpene lactones as inhibitors of Myb-dependent gene expression: structure-activity relationships [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 63(3): 313-320.
- [53] Park B, Sung B, Yadav V R, *et al.* Triptolide, histone acetyltransferase inhibitor, suppresses growth and

- chemosensitizes leukemic cells through inhibition of gene expression regulated by TNF-TNFR1-TRADD-TRAF2-NIK-TAK1-IKK pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(9): 1134-1144.
- [54] Liang Y, Xu R Z, Zhang L, *et al.* Berbamine, a novel nuclear factor κ B inhibitor, inhibits growth and induces apoptosis in human myeloma cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(12): 1659-1665.
- [55] Goto H, Kariya R, Shimamoto M, *et al.* Antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF- κ B pathway [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(4): 775-781.
- [56] Kudo K, Hagiwara S, Hasegawa A, *et al.* Cepharanthine exerts anti-inflammatory effects via NF- κ B inhibition in a LPS-induced rat model of systemic inflammation [J]. *J Surg Res*, 2011, 171: 199-204.
- [57] Ershun Z, Yunhe F, Zhengkai W, *et al.* Cepharanthine attenuates lipopolysaccharide-induced mice mastitis by suppressing the NF- κ B signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2014, 37(2): 331-337.
- [58] Yang Z, Li C, Wang X, *et al.* Dauricine induces apoptosis, inhibits proliferation and invasion through inhibiting NF- κ B signaling pathway in colon cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 225(1): 266-275.
- [59] Sung B, Ahn K S, Aggarwal B B. Noscaphine, a benzylisoquinoline alkaloid, sensitizes leukemic cells to chemotherapeutic agents and cytokines by modulating the NF- κ B signaling pathway [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(8): 3259-3268.
- [60] Chai X, Guan Z, Yu S, *et al.* Design, synthesis and molecular docking studies of sinomenine derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(18): 5849-5852.
- [61] Fu R H, Hran H J, Chu C L, *et al.* Lipopolysaccharide-stimulated activation of murine DC2. 4 cells is attenuated by n-butylidenephthalide through suppression of the NF- κ B pathway [J]. *Biotechnol Lett*, 2011, 33(5): 903-910.
- [62] Prasad S, Yadav V R, Sundaram C, *et al.* Crotepoixide chemosensitizes tumor cells through inhibition of expression of proliferation, invasion, and angiogenic proteins linked to proinflammatory pathway [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(35): 26987-26997.
- [63] Reuter S, Prasad S, Phromnoi K, *et al.* Thiocolchicoside exhibits anticancer effects through downregulation of NF- κ B pathway and its regulated gene products linked to inflammation and cancer [J]. *Cancer Prev Res*, 2013, 3(1): 1462-1472.
- [64] Harikumar K B, Sung B, Tharakan S T, *et al.* Sesamin manifests chemopreventive effects through the suppression of NF- κ B-regulated cell survival, proliferation, invasion, and angiogenic gene products [J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 8(5): 751-761.
- [65] Gupta S C, Kim J H, Kannappan R, *et al.* Role of nuclear factor κ B-mediated inflammatory pathways in cancer-related symptoms and their regulation by nutritional agents [J]. *Exp Biol Med*, 2011, 236(6): 658-671.