

基于 NF- κ B 信号通路的咖啡酸苯乙酯抗炎和抗肿瘤作用研究进展

马瑞丽^{1,2}, 徐秀泉², 汤建², 欧阳臻¹

(江苏大学药学院 1. 中药学与药理学系, 2. 制药工程系, 江苏 镇江 212013)

摘要: 咖啡酸苯乙酯 (CAPE) 是源于蜂胶的小分子化合物, 具有抗炎、免疫调节、抗肿瘤和抗氧化等作用, 是 NF- κ B 信号通路的特异性抑制剂, 具有良好的临床应用前景。CAPE 抑制多种介质诱导的 NF- κ B 通路活化, 降低肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 等促炎因子的浓度, 其机制涉及阻滞 p65 核转录、抑制 NF- κ B 与 DNA 结合等。本综述主要介绍近年来国内外关于 CAPE 基于 NF- κ B 通路的抗炎免疫和抗肿瘤药理活性研究进展, 以期对该化合物的进一步研究和应用提供参考。

关键词: 咖啡酸苯乙酯; NF- κ B; 抗炎药 (中药); 抗肿瘤作用

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2012)03-0393-04

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2012.03.026

咖啡酸苯乙酯 (caffeic acid phenethyl ester, CAPE) 是来源于蜂胶的一种苯丙素类的活性成分, 在抗炎、免疫调节、抗肿瘤、抗氧化和抗病毒等方面具有独特的药理作用^[1]。核转录因子 NF- κ B 是多种信号传导途径的汇聚点, NF- κ B 通路调节 500 多个基因的表达, 涉及到细胞转化、增殖和凋亡等, 与炎症、肿瘤和糖尿病等疾病的发生密切相关, 所以抑制 NF- κ B 通路成为一种治疗癌症和其他慢性疾病的重要策略^[2]。CAPE 是 NF- κ B 的特异性抑制剂, 能够通过抑制 NF- κ B 活性减轻肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、神经酰胺、 H_2O_2 和侵袭诱发的多种炎症^[3]。近年来研究表明, CAPE 对白血病、口腔鳞癌、乳腺癌和黑色素瘤细胞增生的抑制作用和凋亡的诱导作用与其抑制 NF- κ B 通路的激活有关^[4]。深入研究 CAPE 的药理活性及其对 NF- κ B 通路的作用机制具有实际意义。现将对 CAPE 基于 NF- κ B 通路的抗炎免疫和抗肿瘤等生物活性进行概述, 以期对该化合物的进一步研究和应用提供参考。

1 CAPE 基于 NF- κ B 通路的抗炎免疫活性

CAPE 作为 NF- κ B 的特异性抑制剂, 可浓度和时间依赖性地阻滞 TNF 诱导的 NF- κ B 通路活化, CAPE $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 即有明显的抑制作用, CAPE $25\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 完全抑制 NF- κ B 的活性。如果提前加入 CAPE, 培养时间越长, 其抑制作用越强, 60 min 时抑制率近 100%。CAPE 与 TNF 同时加入 U937 细胞中培养, 对 NF- κ B 活性的抑制作用较弱, 加入 TNF 5 min 后再加入 CAPE, 则对 NF- κ B 无抑制作用。此外, 对佛波醇酯 (phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA)、神经酰胺、软海绵酸和 H_2O_2 等其他致炎物质引起的 NF- κ B 活化同样具有完全的抑制作用。CAPE 通过阻止 NF- κ B 通路中的 p65 亚单位核转录, 抑制 NF- κ B 与 DNA 的结合, 而对转录因子 Oct-1、TF II D 和激活蛋白 1 与 DNA 的结合无明显影响, 因而 CAPE

可能是基于对 NF- κ B 通路的抑制作用以发挥免疫调节和抗炎活性。但同时发现, CAPE 对 NF- κ B 的抑制作用能够被二硫苏糖醇 (dithiothreitol) 或二巯丙醇 (dimercaprol) 等还原剂逆转^[3], 表明巯基对于 TNF 激活 NF- κ B 通路至关重要。

T 细胞激活是细胞免疫反应的重要条件。白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2) 能促进 T 细胞生长并进入细胞分裂周期, 是反映机体免疫状态的重要指标。Márquez 等^[5]发现, CAPE 对葡萄球菌肠毒素 B 或植物血球凝集素介导的 T 细胞 DNA 合成具有抑制作用, CAPE $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 几乎完全阻止 T 细胞进入 S 期。该化合物能有效抑制 T 细胞中 IL-2 的产生与释放。NF- κ B 通路是诱导 IL-2 等基因表达的重要因子, 受刺激活化后, NF- κ B 与 I- κ B 解离并进入细胞核与特定的靶序列结合, 调节基因的表达。在 KBF-Luc 报告基因实验中, CAPE 可浓度依赖性地抑制 Jurkat 细胞中 PMA 诱导的荧光素酶报告基因的表达, 表明 CAPE 能有效抑制 NF- κ B 的转录活性。该抑制作用源于 CAPE 阻滞 NF- κ B 与 DNA 结合, 因此不会影响 I- κ B α 蛋白的降解。

破骨细胞在类风湿性关节炎骨破坏病理进程中起关键作用。Ang 等^[6]发现, CAPE 通过抑制破骨细胞活化因子 NF- κ B 配体受体或激动剂 (receptor or activator of NF- κ B ligand, RANKL) 诱导的 NF- κ B 和活化 T 细胞核因子活性, 有效减弱破骨细胞的形成和骨吸收进程。在 RAW264.7 和骨髓巨噬细胞系 BMM 中, CAPE 低浓度 ($<1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 即对 RANKL 诱导的破骨细胞形成具有显著的抑制作用, 该抑制作用与 CAPE 的加入时间有关, 细胞分化初期加入近乎完全抑制, 而后期加入抑制作用较弱。CAPE $0.5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 对病理条件下破骨样细胞 (osteoclast like cells, OCL) 骨吸收具有很强的抑制作用, 但对 OCL 细胞总数的影响较小。进一步研究表明, CAPE 对转染荧光素酶的 RAW264.7 细胞系中 RANKL 介导的 NF- κ B 通路具有阻滞作用, 这与抑制 p65 转录有关。同时研究中未发现 CAPE 阻滞 I- κ B 降解, 仅是延迟 I- κ B α 蛋白的再合成。

内毒素全身效应由促炎症因子 TNF- α 和 IL- 1β 等引起, 而 NF- κ B 活性的激活导致 TNF- α 和 IL- 1β 的合成。NF- κ B 是参与脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导 TNF- α 基因表达和炎症反应的一个重要的转录因子^[7]。Jung 等^[8]经体内实验研究发现, CAPE 通过抑制 LPS 诱导的内毒素休克炎症小

基金项目: 国家自然科学基金 (81072985); 江苏大学高级人才基金 (10JDC050)

作者简介: 马瑞丽 (1987 -), 女, 硕士研究生, 主要从事中药化学成分和药理活性研究。

通讯作者: 汤建, E-mail: jt. u@ hotmail. com, Tel: (0511) 85038201

鼠静脉血中 NF- κ B 的活性,降低促炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 的浓度。CAPE 还可下调因 LPS 触发而增强的小鼠肺组织中基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的活性,表明 CAPE 能够降低因内毒素休克和免疫介质的产生而导致的炎症反应。

Zhao 等^[9]的研究表明,对于 LPS 诱导活化的 KC 细胞,CAPE 10 和 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可浓度依赖性地降低 KC 细胞中 IL-6 和 TNF- α mRNA 表达,KC 细胞合成 IL-6 和 TNF- α 蛋白也显著降低。CAPE 抑制 KC 细胞因子表达,主要通过抑制 NF- κ B 通路而实现。此外,Song 等^[10] 研究发现,CAPE 可以抑制 LPS 与 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 诱导的一氧化氮 (nitric oxide, NO) 含量的增多,主要是由于 CAPE 通过作用于诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 启动子中 NF- κ B 位点,以及直接抑制有催化活性的 iNOS 活性来抑制 iNOS 基因的转录,因此 CAPE 可以抑制 NOS 基因的表达从而发挥抗炎的作用。

CAPE 抑制大鼠巨噬细胞 NR8383 和人结肠上皮细胞 SW620 中 NF- κ B 通路活性及 TNF- α 和 IL-8 等细胞因子的产生,并能诱导该两种细胞的凋亡。CAPE 降低大鼠结肠 NF- κ B 水平,减弱糖蛋白-多糖诱导的结肠炎症状,减轻大鼠结肠的损伤^[11]。

Toyoda 等^[12] 发现,CAPE 剂量依赖性地抑制幽门螺杆菌诱导的 AGS 胃癌细胞中 NF- κ B 的激活及 TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6 和 KC (IL-8 同系物) 等炎症因子 mRNA 的表达。接种幽门螺杆菌的沙鼠进食中含有 0.1% 的 CAPE 时,能有效抑制胃黏膜中性粒细胞和单核细胞的渗入,阻断 I- κ B α 的磷酸化和降解而造成的 NF- κ B p50 的激活及其向细胞核的转位,并且炎症调节因子 TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, KC 和 iNOS mRNA 的表达均被显著抑制,其抑制率均超过 75%,其中对 IFN- γ 抑制率近 95%,表明 CAPE 具有预防和治疗胃炎的潜能。

炎症细胞因子的级联放大作用是介导肝损伤的一个核心过程,其中 TNF- α 水平被认为与肝损伤严重程度呈正相关,它可以激活肝内皮细胞及 NF- κ B 通路,促进多种促炎症因子基因表达,诱导黏附分子产生,从而形成复杂的炎症因子网络,促进肝损伤和肝纤维化的发展。CAPE 作为 NF- κ B 的特异性抑制剂,可以抑制 NF- κ B 通路降低胃溃疡组织中 TNF- α , IFN- γ 和 IL-2 等一系列细胞因子水平^[13]。胆汁淤积所致肝损伤模型中,CAPE 治疗组 TNF- α , IL-6 及 IL-1 α 等明显降低,推测其可能是通过抑制 NF- κ B 途径抑制部分炎症因子基因的表达,缓解肝炎症反应^[14]。据报道,使用 NF- κ B 诱饵 (decoy) 复合物抑制 NF- κ B 活化,降低 KC 细胞合成细胞因子 TNF- α , IL-1 β 和 IFN- γ ,减轻 CCl₄ 诱导的肝损伤和随后的肝纤维化^[15-16],表明 NF- κ B 在炎症细胞因子相关肝病方面具有重要意义,NF- κ B 是重要的治疗靶点。

Orban 等^[17] 研究报道,CAPE 能够抑制细胞质中 I- κ B α 的表达,增强转录因子 p65 的表达,从而降低角叉菜胶诱导的大鼠皮下炎症反应,这主要是基于激活 NF- κ B 介导的炎症应答的基因转录而发挥的,预测 CAPE 的结构类似物可能也具有相似的抗炎作用。

CD4⁺ T 细胞在哮喘和过敏性疾病中有重要作用。Wang 等^[18] 研究发现,CAPE 对 T 淋巴细胞,血清中 IFN- γ 和 IL-5 均有影响。在健康或哮喘患者 CD4⁺ T 细胞中,CAPE 显著抑

制由可溶性抗 CD3 和抗 CD28 单克隆抗体刺激引发的 IFN- γ 和 IL-5 的产生以及 CD4⁺ T 细胞的增殖,其作用机制是 CAPE 抑制 NF- κ B 活性和蛋白激酶 B 的磷酸化,在 CD4⁺ T 细胞中增强胱天蛋白酶 3 的表达,诱导 CCR4⁺ CD4⁺ T 细胞的凋亡,从而减轻炎症发生的程度。

氧化应激是对内外环境信号引发的炎症反应的重要组成部分,而且氧化应激导致的细胞及组织损伤可使炎症进一步加剧。CAPE 作为一种强抗氧化剂,Khan 等^[19] 研究发现,其长时间 (18 h) 剂量依赖性地增加脑缺血再灌注大鼠 NO 和谷胱甘肽水平,降低脂质过氧化作用和硝基酪氨酸水平,增大脑部血流量而达到保护神经和血管的作用。该保护作用与降低氧化应激和炎症反应等因素及阻断 NF- κ B 通路相关。

Ilhan 等^[20] 发现,CAPE 可以在转录水平上通过抑制 NF- κ B 的活性,直接抑制 iNOS 的催化活性,阻滞活性氧的产生进而发挥抗炎作用,改善实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠的临床症状。

2 CAPE 基于 NF- κ B 通路的抗肿瘤活性

CAPE 抗肿瘤的作用机制之一是影响肿瘤及受病毒转染细胞的氧化还原状态使其失去调节能力,而发挥细胞毒作用。Grunberger 等^[21] 将 CAPE 作用于正常和转染的鼠/人黑色素瘤细胞及乳腺癌细胞,发现 CAPE 对转染的细胞有更显著的抑制细胞生长的作用。进一步研究认为 CAPE 对肿瘤细胞及受病毒转染的细胞毒作用之所以强于正常细胞,主要是由于 CAPE 通过影响细胞的氧化还原状态进而抑制 NF- κ B 的激活对细胞产生毒性作用,肿瘤细胞及受病毒转染的细胞失去调节氧化还原状态的能力,因而易受 CAPE 的影响。

CAPE 能够诱导肿瘤细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用。Onori 等^[22] 研究表明,CAPE 通过调控 NF- κ B 和诱导细胞凋亡对多种肝内外胆管癌细胞生长具有抑制作用。在胆囊癌 Mz-ChA-1 细胞中,CAPE 降低 NF- κ B 与 DNA 结合的活性,降低 P50 和 P65 蛋白的表达,并影响 P50 和 P65 表达的定位。CAPE 在溴脱氧尿嘧啶核苷着色实验中明显延缓 Mz-ChA-1 细胞周期进程,对增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 蛋白表达也具有显著的抑制作用,表明 CAPE 影响了细胞 DNA 复制的正常进程。膜联蛋白 V 染色和 Western 印迹实验表明,CAPE 通过增强促凋亡蛋白 Bax 和阻滞抗凋亡蛋白 Bcl-2 诱导 Mz-ChA-1 细胞凋亡。在接种 Mz-ChA-1 瘤株的 BALB/c 裸小鼠模型中,CAPE 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 显著抑制肿瘤的生长,并有效降低肿瘤组织中 P50 和 P65 蛋白的表达。

Wu 等^[23] 研究发现,CAPE 在体内外均能抑制 MDA-231 和 MCF-7 乳腺癌细胞生长。CAPE 0 ~ 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可诱导 MDA-231 和 MCF-7 细胞凋亡,IC₅₀ 为 15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。在 MDA-231 细胞中,CAPE 浓度依赖性地抑制 NF- κ B 的活性,当 CAPE 为 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,对 P100 的抑制率为 90%,P52 为 25%,P105 为 55%,P65 为 40%,P-I- κ B α 为 44%。

MMP-2/9 与肝癌的发生和转移密切相关。Chung 等^[24] 研究发现,CAPE 对 MMP-2/9 具有抑制作用,而对 MMP-1/3/7 无明显抑制活性。低浓度的 CAPE (5 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 对 PMA 诱导的 HepG2 细胞中 MMP-9 蛋白的表达具有显著抑制作用,对基质胶中 PMA 诱导的 HepG2 细胞侵袭具有抑制作用。给移植

HepG2 瘤的裸鼠皮下注射和口服 CAPE($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 抑瘤率分别达 56.7% 和 47.1%。进一步研究表明, CAPE 通过阻滞 NF- κ B 通路影响 MMP-9 基因的转录活性, 最终双重抑制肿瘤的发生和转移。

成人 T 细胞白血病 (adult T-cell leukemia, ATL) 是一种由 HTLV-1 病毒引起的人恶性 CD4⁺ T 淋巴细胞白血病, Tax 蛋白在 HTLV-1 病毒致病中起重要作用, 主要是通过诱导 NF- κ B 的活性激发 Tax 的致癌活性。Shvarzbeyn 等^[25]发现, CAPE 能够抑制 Tax 诱导的 NF- κ B 活性, 对 ATL 具有一定的治疗作用。

Lee 等^[26]应用肝癌细胞 SK-Hep-1 探讨了 NF- κ B 下调 MMP-2 和 MMP-9 表达的机制, 发现 CAPE $12.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使 MMP-2 和 MMP-9 在 SK-Hep-1 细胞中的表达被完全抑制, 其与阻断 NF- κ B 以及与 DNA 结合相关。

CAPE 可以提高成髓细胞瘤 Daoy 细胞中谷胱甘肽过氧化物酶的含量, 增强肿瘤细胞对辐射治疗的敏感性, 以抑制肿瘤细胞生长, 这可能与清除谷胱甘肽和抑制 NF- κ B 活性有关^[27]。

3 CAPE 基于 NF- κ B 通路的其他活性

有研究表明, CAPE 能够抑制糖尿病模型大鼠 NF- κ B 的转录活性, 通过减少血管内皮生长因子和细胞间黏附分子 1 的表达, 进而抑制糖尿病模型大鼠早期视网膜病变^[28]。

另有研究表明, CAPE 抑制心肌细胞 Toll 样受体 4 mRNA 和蛋白含量的增加, 减弱心肌细胞 TLR4 中 LPS 激活的 NF- κ B 通路, 提示 CAPE 可能具有治疗心肌肥大的作用^[29]。

4 总结与展望

运用细胞因子抑制剂治疗某些疾病的研究已成为医学界研究的一个热点。CAPE 作为 NF- κ B 的特异性抑制剂的发现为医学界治疗疾病提供了新的手段, 研究 CAPE 在抗炎免疫和抗癌等多种疾病治疗方面的相关作用具有重要的临床治疗意义。CAPE 最初发现于药食两用的蜂胶, 安全可靠; 毒理学研究表明对正常细胞几乎无毒性。关于 CAPE 的深入研究不仅对蜂胶的进一步开发具有重要的推动作用, 同时也有助于与该化合物有关的新药开发。CAPE 及其结构类似物抗炎免疫和抗肿瘤活性显著, 且结构简单, 易于合成, 在新药研发方面具有很大的发展空间。

参考文献:

- [1] Wang XF, Zhai S, Dang SS. Review of the pharmacological action and mechanism of caffeic acid phenethyl ester[J]. *Foreign Med Sci Sec Medgeogr* (国外医学医学地理分册), 2010, **31**(3):187-190.
- [2] Gupta SC, Sundaram C, Reuter S, Aggarwal BB. Inhibiting NF- κ B activation by small molecules as a therapeutic strategy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, **1799**(10-12):775-787.
- [3] Natarajan K, Singh S, Burke TR Jr, Grunberger D, Aggarwal BB. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappa B[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**(17):9090-9095.
- [4] Usia T, Banskota AH, Tezuka Y, Midorikawa K, Matsushige K, Kadota S. Constituents of Chinese propolis and their antiproliferative activities[J]. *J Nat Prod*, 2002, **65**(5):673-676.
- [5] Márquez N, Sancho R, Macho A, Calzado MA, Fiebich BL, Muñoz E. Caffeic acid phenethyl ester inhibits T-cell activation by targeting both nuclear factor of activated T-cells and NF-kappaB transcription factors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, **308**(3):993-1001.
- [6] Ang ES, Pavlos NJ, Chai LY, Qi M, Cheng TS, Steer JH, et al. Caffeic acid phenethyl ester, an active component of honeybee propolis attenuates osteoclastogenesis and bone resorption via the suppression of RANKL-induced NF-kappaB and NFAT activity[J]. *J Cell Physiol*, 2009, **221**(3):642-649.
- [7] Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B; a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy[J]. *Intensive Care Med*, 1998, **24**(11):1131-1138.
- [8] Jung KW, Lee DY, Kim JH, Choi I, Park SG, Seo SK, et al. Anti-inflammatory activity of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) extracted from *Rhodiola sacra* against lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in mice[J]. *Process Biochem*, 2008, **43**(7):783-787.
- [9] Zhao WX, Yang JL, Li X, Ai J. Effect of caffeic acid phenethyl ester on gene expression and protein synthesis of cytokines inactivated KC by LPS *in vitro*[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol* (胃肠病学和肝病杂志), 2010, **19**(5):444-446.
- [10] Song YS, Park EH, Hur GM, Ryu YS, Lee YS, Lee JY, et al. Caffeic acid phenethyl ester inhibits nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity[J]. *Cancer Lett*, 2002, **175**(1):53-61.
- [11] Fitzpatrick LR, Wang J, Le T. Caffeic acid phenethyl ester, an inhibitor of nuclear factor-kappaB, attenuates bacterial peptidoglycan polysaccharide-induced colitis in rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **299**(3):915-920.
- [12] Toyoda T, Tsukamoto T, Takasu S, Shi L, Hirano N, Ban H, et al. Anti-inflammatory effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE), a nuclear factor-kappaB inhibitor, on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils[J]. *Int J Cancer*, 2009, **125**(8):1786-1795.
- [13] Pekmez H, Kus I, Colakoglu N, Ogeturk M, Ozyurt H, Turkoglu AO, et al. The protective effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) against liver damage induced by cigarette smoke inhalation in rats[J]. *Cell Biochem Funct*, 2007, **25**(4):395-400.
- [14] Coban S, Yildiz F, Terzi A, Al B, Ozgor D, Ara C, et al. The effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) against cholestatic liver injury in rats[J]. *J Surg Res*, 2010, **159**(2):674-679.
- [15] Higuchi Y, Kawakami S, Yamashita F, Hashida M. The potential role of fucosylated cationic liposome/NF-kappaB decoy complexes in the treatment of cytokine-related liver disease[J]. *Bio-materials*, 2007, **28**(3):532-539.
- [16] Son G, Imuro Y, Seki E, Hirano T, Kaneda Y, Fujimoto J. Selective inactivation of NF-kappaB in the liver using NF-kappaB decoy suppresses CCl₄-induced liver injury and fibrosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, **293**(3):G631-G639.
- [17] Orban Z, Mitsiades N, Burke TR Jr, Tsokos M, Chrousos GP. Caffeic acid phenethyl ester induces leukocyte apoptosis, modulates nuclear factor-kappaB and suppresses acute inflammation

- [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2000, **7**(2):99-105.
- [18] Wang LC, Chu KH, Liang YC, Lin YL, Chiang BL. Caffeic acid phenethyl ester inhibits nuclear factor-kappaB and protein kinase B signalling pathways and induces caspase-3 expression in primary human CD4⁺ T cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, **160**(2):223-232.
- [19] Khan M, Elango C, Ansari MA, Singh I, Singh AK. Caffeic acid phenethyl ester reduces neurovascular inflammation and protects rat brain following transient focal cerebral ischemia[J]. *J Neurochem*, 2007, **102**(2):365-377.
- [20] Ilhan A, Akyol O, Gurel A, Armutcu F, Iraz M, Oztas E. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester against experimental allergic encephalomyelitis-induced oxidative stress in rats[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, **37**(3):386-394.
- [21] Grunberger D, Banerjee R, Eisinger K, Oltz EM, Efron L, Caldwell M, et al. Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis[J]. *Experientia*, 1988, **44**(3):230-232.
- [22] Onori P, DeMorrow S, Gaudio E, Franchitto A, Mancinelli R, Venter J, et al. Caffeic acid phenethyl ester decreases cholangiocarcinoma growth by inhibition of NF-kappaB and induction of apoptosis[J]. *Int J Cancer*, 2009, **125**(3):565-576.
- [23] Wu J, Omene C, Karkoszka J, Bosland M, Eckard J, Klein CB, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), derived from a honeybee product propolis, exhibits a diversity of anti-tumor effects in pre-clinical models of human breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2011, **308**(1):43-53.
- [24] Chung TW, Moon SK, Chang YC, Ko JH, Lee YC, Cho G, et al. Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism[J]. *FASEB J*, 2004, **18**(14):1670-1681.
- [25] Shvarzbejn J, Huleihel M. Effect of propolis and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on NF-kB activation by HTLV-1 Tax[J]. *Antiviral Res*, 2011, **90**(3):108-115.
- [26] Lee KW, Kang NJ, Kim JH, Lee KM, Lee DE, Hur HJ, et al. Caffeic acid phenethyl ester inhibits invasion and expression of matrix metalloproteinase in SK-Hep1 human hepatocellular carcinoma cells by targeting nuclear factor kappa B[J]. *Genes Nutr*, 2008, **2**(4):319-322.
- [27] Lee YY, Kao CL, Tsai PH, Tsai TH, Chiou SH, Wu WF, et al. Caffeic acid phenethyl ester preferentially enhanced radiosensitizing and increased oxidative stress in medulloblastoma cell line[J]. *Childs Nerv Syst*, 2008, **24**(9):987-994.
- [28] Izuta H, Shimazawa M, Tsuruma K, Araki Y, Mishima S, Hara H. Bee products prevent VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells[OL/J]. *BMC Compl Altern Med*, 2009, **9**: [2009.1.17]. <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/9/45>
- [29] Jiang H, Qu P, Cui XQ, Wang HY, Wang JW, Li GH. Effect of *Ginkgo Biloba* extract 50 on TLR4/NF-kB signaling mediated expression of angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor in cardiac myocyte[J]. *Chin J Hypertens* (中华高血压杂志), 2008, **16**(11):1013-1017.

Progress in anti-inflammatory and antineoplastic effect of caffeic acid phenethyl ester by NF- κ B pathway

MA Rui-li^{1,2}, XU Xiu-quan², TANG Jian², OUYANG Zhen¹

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Pharmaceutical Engineering, School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

Abstract: Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), a small-molecule selective inhibitor of NF- κ B from propolis, exhibits anti-inflammatory, immuno-regulating, antitumor and antioxidant activities, with a good prospect of clinical application. CAPE inhibits TNF- α and activation of NF- κ B induced by other media, and down-regulated concentrations of TNF- α , IL-1 β and other proinflammatory cytokines by suppressing the transcriptional activity of p65 subunit, NF- κ B-DNA binding action and other mechanisms. This review summarizes the progress in the anti-inflammatory, immuno-regulating and antitumor pharmacology activity of CAPE based on the inhibition of NF- κ B in order to provide reference for further research and application of CAPE.

Key words: caffeic acid phenethyl ester; NF- κ B; anti-inflammatory drugs; antineoplastic effect

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China (81072985); and Jiangsu University Foundation for Advanced Talent (10JDG050)

Corresponding author: TANG Jian, E-mail: jt. u@hotmail. com, Tel: (0511)85038201

(收稿日期: 2011-06-01 接受日期: 2011-10-15)
(本文编辑: 齐春会)