

半边旗有效成分 5F 抗肿瘤作用研究进展

叶 华¹, 梁念慈^{1,2}, 郑学宝^{1*}¹广东医学院 广东天然药物研究与开发重点实验室; ²广东医学院生物化学与分子生物学研究所, 湛江 524023

摘要: 半边旗为我国南方常用中草药, 从中提取的有效成分 5F 具有良好的抗肿瘤作用。本文从体内外抗肿瘤药效、细胞凋亡、细胞周期、NF- κ B 通路、p53、ROS、MAPK 通路以及肿瘤侵袭和转移等多方面综述近二十年来 5F 抗肿瘤作用研究概况和研究进展。

关键词: 半边旗; 5F; 抗肿瘤

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

Progress in Research on Anti-tumor Effect of 5F Isolated from *Pteris semipinnata* L.

YE Hua¹, LIANG Nian-ci^{1,3}, ZHENG Xue-bao^{1*}¹Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China;²Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China

Abstract: PsL (*Pteris Semipinnata* L.), is a common used herb in southern China. 5F extracted from the PsL has good anti-tumor effect. This paper is to sum up the research progress of anti-tumor effect of 5F, from the aspects of anti-tumor efficacy in vitro and in vivo, apoptosis, cell cycle, NF- κ B pathway, p53, ROS, MAPK pathway, tumor invasion and metastasis.

Key words: *Pteris semipinnata* L.; 5F; anti-tumor

半边旗 (*Pteris semipinnata* L., PsL), 又称为半边蕨、单片锯、半边牙、半边梳、半边风药, 属于凤尾蕨科植物, 广泛分布于中国南部, 我国南方常用中草药之一, 始载于《岭南采药录》, 常用于治疗细菌性痢疾、肝炎、蛇咬伤、外伤出血等^[1]。20 世纪 90 年代初, 研究发现半边旗的水提物和醇提物能有效抑制肿瘤细胞和小鼠移植瘤的生长^[2]。在此研究基础上通过乙醇提取分离得到 5 种二萜类化合物^[3-5], 其中三种含有 α -亚甲基-环戊酮, 可以抑制人早幼粒白血病细胞 HL-60、胃腺癌细胞 MGC-803、低分化鼻咽癌细胞 CNE-2Z 和人肝腺癌细胞 BEL-7402 的生长, 具有较好的抗肿瘤活性^[4,6]。其中, 贝壳杉烷型二萜类化合物 5F (ent-11 α -hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19-oic-acid), 分子式 C₂₀H₂₈O₄, 有较高的抗肿瘤作用且无明显毒性, 国内外学者对其研究的最多也最为深入。本文对半边旗有效成分 5F 的抗肿瘤作

用及作用机制的研究进展作一综述。

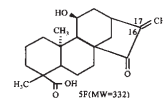


图 1 5F 的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of 5F

1 体外抗肿瘤作用

5F 可明显抑制体外培养的肿瘤细胞株包括: 肺腺癌细胞株 SPC-A-1^[7]; 人低分化胃腺癌细胞株 MGC-803、人低分化鼻咽癌细胞株 CNE-2Z、人肝癌细胞株 BEL-7402 和 HepG2^[4,8,9]; 人高转移卵巢癌细胞株 HO-8910PM^[10]; 人白血病细胞株 HL-60 和 K562^[3,4,11]; 未分化甲状腺癌细胞株 FRO^[12]; 非小细胞肺癌细胞株 NCI-H460^[13]; 人胰腺癌细胞株 As-PC-1^[14,15]; 喉癌细胞株 UMSCC11A、UMSCC12^[16]; 大肠癌细胞株 HT-29^[17]; p53 野生型胃癌细胞株 MKN-45 及 p53 突变型胃癌细胞株 MKN-28^[18]。而且, 5F 与顺铂 (CDDP)、长春新碱 (VCR)、氟尿嘧啶 (5FU) 合用可增强上述药物对人白血病细胞株 HL-

收稿日期: 2013-10-08 接受日期: 2014-02-17

基金项目: 国家自然科学基金 (3987099, 30772701); 广东省科技计划 (2011B031700065)

* 通讯作者 Tel: 86-769-22896613; E-mail: xuebaozheng64@126.com

60 和 K562 的杀伤作用^[19]。

2 体内抗肿瘤作用

25、50 和 100 mg/kg 的 5F 注射液对小鼠 S₁₈₀ 型肉瘤实体瘤的抑制率分别为 25.6%、27.0% 和 31.8%；对小鼠 HepA 肝癌移植瘤的抑制率分别为 27.8%、45.4%、54.5%^[20]。5F-Na 盐注射液腹腔注射可显著抑制小鼠 S₁₈₀ 肉瘤和腹水瘤的生长,25、50 和 100 mg/kg 3 个剂量组对 S₁₈₀ 型肉瘤实体瘤的抑制率分别为 16.53%、48.13% 和 63.04%,对腹水瘤的生命延长率分别为 42.24%、74.55% 和 141.86%^[21]。预先给予致癌物 NNK 作用 18 周后,再腹腔注射 5F 12、24 和 48 mg/kg,连续 18 周,5F 可以显著降低 NNK 诱导的肺癌的数量和大小,而且对肝肾功能无明显毒副作用^[22]。对 DEN 诱导的肝癌模型,5F 也可以显著降低肿瘤的数量和大小,且不影响小鼠的体重和肝肾功能^[23]。

3 作用机制

3.1 诱导细胞凋亡

DNA 断片 ELISA 检测法、TUNEL 法分析发现,5F 可诱导大肠癌 HT-29 细胞发生凋亡^[17]；DNA 断片 ELISA 检测法、Annexin V 分析法证明,5F 可诱导胃癌细胞发生凋亡^[18]；采用 DNA 断片 ELISA 检测法、Annexin V-FITC/PI 标记法,证实 5F 可诱导未分化甲状腺癌 FRO 细胞发生凋亡^[12]；通过 PI/Hoechst 双染法、TUNEL 法,发现 5F 处理可导致非小细胞肺癌 NCI-H460 细胞发生凋亡,并表现出凋亡细胞特有的形态学特征,如染色质浓缩、产生凋亡小体^[13]；Annexin V 检测分析表明,5F 处理可诱导喉癌 UM-SCC11A、UMSCC12 细胞发生凋亡,而且该凋亡伴随肿瘤细胞 caspase-3 活性升高及其作用底物 PARP 的断裂^[16]；PI/Hoechst 双染法、流式细胞术检测证实,5F 也可促进人胰腺癌 AsPC-1 细胞发生凋亡^[15]。

3.1.1 5F 通过线粒体途径诱导细胞凋亡

细胞凋亡根据起始的细胞因子和进行途径不同,可分为受体介导的凋亡途径和线粒体介导的凋亡途径两种,这两条途径既相对独立,又相互作用,激活 caspase 的级联反应,引起细胞凋亡。体内外研究结果表明,5F 通过线粒体介导的凋亡途径,诱导癌细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用。

3.1.1.1 调控 Bcl-2 家族蛋白

5F 对正常的肺细胞没有凋亡诱导作用,但可以显著诱导非小细胞肺癌细胞 NCI-H23 和 CRL-2066 凋亡,同时伴有抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达降低,促凋亡蛋白 Bax 表达增加^[22]。Bax 转位到线粒体,改变线粒体外膜的通透性,线粒体释放促凋亡因子到细胞浆中,如细胞色素 C、凋亡诱导因子 AIF 和核酸内切酶 G 等,激活下游的凋亡信号^[24,25]。在 DEN 诱导的肝癌中,5F 减少 Bcl-2 的表达,促进 Bax 和 Bak 的表达,对肝癌细胞 Hep3B、Huh-7、HepG2、SK-Hep-1 和 PLC/PFR/5 的体外研究结果与体内研究结果具有一致性^[23]。5F 作用于大肠癌细胞 HT-29,细胞中 Bcl-2 和 Bcl-xl 水平的降低与细胞的死亡数量成正比^[17]。此外,在 5F 诱导甲状腺癌细胞 PRO、胃癌细胞 MKN-45 和喉癌细胞 UMSCC11A、UMSCC12 凋亡的实验中,也可以观察到类似的结果,Bax 转位到线粒体,线粒体膜电位下降,释放细胞色素 C 和 AIF^[12,16,18]。

3.1.1.2 调节 caspase 活性

在线粒体凋亡途径,细胞色素 C 与凋亡蛋白酶激活因子-1 (Apaf-1)、ATP/dATP 形成复合物,导致 Apaf-1 分子中的 CARD 结构域与 caspase-9 结合,激活 caspase-9,继而活化下游的 caspase-3,启动 caspase 级联反应。在肺癌细胞,5F 可以增加剪切后活化的 caspase-9 和 caspase-3 含量,提示 5F 诱导细胞凋亡的过程激活了这两个 caspase^[22]。在其他的恶性肿瘤细胞,5F 也可以激活 caspase-9 或 caspase-3^[12,16-18]。

3.1.1.3 调节 AIF

AIF 是一个不依赖于 caspase 的凋亡效应分子,凋亡发生时,AIF 从线粒体转运到细胞核,导致染色质凝集和染色体 DNA 大片段断裂,引起细胞凋亡^[24-28]。在肺癌细胞、甲状腺癌细胞及胃癌细胞,5F 可以时间依赖性的增加细胞质中 AIF 的水平,进一步研究表明,5F 也时间依赖性的增加了肺癌细胞核中 AIF 的含量^[12,18,22]。这些研究结果提示我们,细胞质和细胞核中的 AIF 可能在 5F 诱导癌细胞凋亡的过程中发挥某种作用。

3.2 影响细胞周期

细胞周期的监控和驱动机制的紊乱是肿瘤细胞生长失控的主要原因。5F 可使未分化甲状腺癌 FRO 细胞阻滞于细胞周期的 G₂/M 期^[12]；5F 处理人高转移卵巢癌 HO-8910PM 细胞 24 h 后,可使 G₀/G₁ 期的细胞减少,阻断细胞于 G₂/M 期,并具有

一定的剂量依赖性^[26];5F 处理肺腺癌 SPC-A-1 细胞,可导致 G1 期细胞减少,而 G2 和 S 期细胞相对增多^[27];与上述结果类似,5F 处理同样可使非小细胞肺癌 NCI-H460 细胞阻滞于 G2/M 期^[8]。在肺癌细胞 A549 和鼻咽癌细胞 CNE-2Z,也可以观察到 5F 剂量依赖性的把细胞阻滞在 G2/M 期^[28,29]。另一方面,50、100 $\mu\text{mol/L}$ 5F 作用 24 h 可使人绒癌细胞 JAR 细胞周期阻滞于 G0/G1 期,并明显上调 PTEN 蛋白表达水平,同时下调 cyclinD1 蛋白表达水平^[30]。

3.3 影响 NF- κ B 信号通路

在肝癌和喉癌细胞,5F 对基础水平的 NF- κ B 作用轻微,但可以显著降低 TNF- α 诱导的 NF- κ B 的转录活性,保护 NF- κ B 抑制剂 I κ B α 不被降解,降低细胞核中 NF- κ B 的含量^[16,23]。此外,在其他的肿瘤细胞,如肝癌细胞 HepG2、大肠癌细胞 HL-60、鼻咽癌细胞 CNE-2Z 和高转移卵巢癌细胞 HO-8910PM 等,均可以观察到 NF- κ B 活性的降低或含量的下降^[17,26,29,31]。

NF- κ B 可以和细胞周期相关基因启动子区的 κ B 位点结合来调节细胞周期。细胞周期蛋白 D (CyclinD1) 启动子含有 3 个 NF- κ B 结合位点,NF- κ B 活化后可以促进 CyclinD1 表达,推动细胞周期演进,表现为 G1 期细胞减少,S 期细胞增多,从而促进细胞增殖。Alexander C 等发现 5F 抑制 NF- κ B 的同时可降低 Cyclin D1 的表达,因此,5F 对细胞周期的调节可能与 NF- κ B/ Cyclin D1 通路有关^[16]。

NF- κ B 可以抑制大量抗凋亡基因的表达,从而抑制细胞凋亡,包括 IAPs 家族、Bcl-2 家族、TRAF 家族等。Bcl-2 和 Bcl-xL 的启动子区域均含有 NF- κ B 结合位点。NF- κ B 可以通过与 Bcl-2 启动子结合来上调 Bcl-2 的表达,招募抑制复合物到 Bak 启动子来下调 Bax 的表达。NF- κ B 也可以促进 Bak 拮抗剂 Bfl-1 来抑制 Bak 基因的表达。这些机制很好地解释了在肝癌和肺癌细胞中,5F 降低 Bcl-2 水平的同时,增加 Bax 和 Bak 水平^[22,23]。在大肠癌细胞,也可以观察到 5F 介导癌细胞 NF- κ B 活性降低的同时伴有 Bcl-2 和 Bcl-xL 水平下降^[17]。

Cyclin D1、COX-2、EGFR、Survivin 和 Bax 均为 NF- κ B 的靶基因,其中 COX-2、EGFR、和 Survivin 对于预测喉癌细胞的预后具有潜在应用价值^[32-34]。在喉癌细胞,5F 不仅抑制 NF- κ B,还可以下调增殖相关蛋白 (Cyclin D1、COX-2 和 EGFR) 和凋亡相关蛋

白 (Survivin) 的表达,促进凋亡抑制蛋白 Bax 表达^[16]。鉴于 NF- κ B 上调 COX-2,这反过来又激活了 EGFR 信号^[35],通过抑制 NF- κ B 来下调 COX-2 和失活 EGFR,从而协同诱导喉癌细胞死亡。

3.4 影响 p53 基因

研究显示,相对于携带突变型 p53 基因的胃癌细胞 MKN-28,5F 对携带野生型 p53 基因的胃癌细胞 MKN-45 的生长抑制作用更强^[18]。

Zhimin Liu 等人发现,p53 的状态可以影响 Bax 的表达,因为与携带突变型 p53 基因的 MKN-28 细胞相比,携带野生型 p53 基因的 MKN-45 细胞 Bax 水平显著升高。5F 在诱导胃癌细胞凋亡,促进 Bax 的表达的过程中需要野生型 p53 的参与。5F 促使线粒体的释放细胞色素 C 和 AIF,DNA 降解,这些变化都只发生在 MKN-45 细胞,而对 MKN-28 细胞没有影响,说明该作用的产生是依赖于 p53 的^[18]。此外,研究还发现,5F 可以提高胰腺癌细胞 mRNA-PUMA 的表达,用 PUMA 干扰剂 siPUMA 可以阻断 5F 对胰腺癌细胞的生长抑制和凋亡诱导作用,提示 5F 可能通过 p53-PUMA 通路诱导细胞凋亡^[14,15]。

p53 在 DNA 损伤诱导的细胞周期停滞过程中起重要作用。p53 启动靶基因 p21 的转录,迅速升高 P21 的含量,而 P21 蛋白的诱导性表达将导致细胞周期发生 G1 或 G2 期阻滞。KEFENG WU 等发现 5F 使鼻咽癌细胞 CNE-2Z 细胞发生 G2 期阻滞,同时降低 P21 蛋白水平,进一步研究发现 CNE-2Z 细胞 p53 有两个位点发生突变有关。因此,5F 降低 P21 水平可能与 p53 功能失常有关^[29]。

3.5 影响 ROS

活性氧类 (Reactive oxygen species, ROS) 是细胞有氧呼吸过程中产生的一类氧单电子还原产物。许多化疗药物可通过诱导 ROS 生成来杀伤肿瘤细胞,如顺铂、阿霉素等。电离射线可激发体内分子产生 ROS 引起肿瘤细胞脂质过氧化、DNA 分子损伤、蛋白质氧化,从而杀死肿瘤细胞。在甲状腺癌细胞和胃癌细胞,5F 作用 1 h 可升高 ROS 水平,而 ROS 抑制剂 GSH 可抑制 5F 诱导的 ROS 升高和细胞凋亡,表明细胞内 ROS 水平升高在 5F 诱导细胞死亡中具有重要作用^[12,18]。另一方面,在肺癌细胞、肝癌细胞和鼻咽癌细胞,5F 反而减少 ROS 生成,5F 诱导的胞浆核小体片段并不因为 GSH 降低 ROS 介导的信号转导水平而发生变化,顺铂 (CDDP) 诱导的 ROS 生成可被 5F 清除,但 5F 并不降低顺铂的细胞毒

性,且与顺铂合用具有协同效应^[28,29,36]。这些结果显示,5F 不仅通过非 ROS 依赖途径诱导细胞凋亡,还可以缓解氧化应激。因此,我们推测,在不同的癌细胞,5F 对 ROS 的影响可能呈现不同的表现。

3.6 影响 MAPK 通路

在肺癌细胞,5F 持续激活 ERK1/2,将 ERK1/2 易位到细胞核,随后上调 Bax、细胞色素 C、caspase-9 和 caspase-3 水平,下调 Bcl-2 水平,诱导细胞凋亡^[22]。5F 提高 G2/M 期细胞比例、降低 S 期细胞比例可能也与 ERK1/2 的激活有关,因为 G2/M 期细胞周期阻滞需要活化 ERK1/2,ERK1/2 也可以阻止细胞进入 S 期^[37]。在肺癌细胞 NCI-H23 和 CRL-2066,5F 不改变 JNK 和 p38 的活性^[22],然而,在大肠癌细胞,5F 增加 p38 和 iNOS 的水平^[23]。NO 产生与 p38 有密切关系^[38,39]。因此,5F 诱导的大肠癌细胞凋亡可能与促进 p38 和 iNOS 有关。在甲状腺癌细胞,5F 可以激活 JNK,同时也活化 ERK 和 p38,后者可能是对 5F 诱导细胞死亡做出的反应^[12]。这些结果提示,在不同类型的肿瘤细胞,5F 发挥抗肿瘤作用的分子机制可能是不相同的,5F 引起的激酶变化在不同类型肿瘤细胞有各自的特异性的方式。

3.7 影响细胞侵袭和转移

以细胞粘附人工重组基底膜实验检测 5F 对细胞粘附能力的影响,以 Transwell 小室法检测 5F 对细胞侵袭能力和趋化运动能力的影响,结果发现,5F 能抑制高转移卵巢癌细胞 HO-8910PM、人绒毛癌细胞 JAR 细胞、人高转移肺癌细胞 PGCL3 和人小细胞肺癌 NCIH446 的细胞粘附能力、侵袭能力和趋化运动能力^[40-43]。

血管内皮生长因子(VEGF)是已知的最强血管生成促进因子之一,在侵袭性肿瘤中,VEGF 的表达显著升高,阻断 VEGF 的表达有助于抑制肿瘤的生成和转移^[44]。金属基质蛋白酶 MMP-9 可降解 IV 型胶原、弹性蛋白、纤维连接蛋白和层黏蛋白,不断溶解肿瘤细胞附近的细胞外基质;另一方面,它可提高 VEGF 的表达水平,促进新生毛细血管生成,从而促进肿瘤的侵袭和转移^[45]。尿激酶纤维蛋白溶酶原活化因子(uPA)主要参与血管新生、基质重建、肿瘤细胞浸润和转移等过程。uPA 把纤溶酶原转化为纤溶酶,后者活化 MMPs,启动 ECM 的降解,而活化的 MMPs,如 MMP-9 也可通过降低蛋白酶连接素 1(NP-1)的表达来增加 uPA 的活性。VEGF 可上调内皮细胞表达 uPA,uPA 也能直接激活 VEGF,两者

相互作用,形成正反馈调节环,为肿瘤的浸润、侵袭创造条件。研究发现 5F 可抑制癌细胞 MMP-9、VEGF 和 uPA 表达,这可能是 5F 降低细胞的侵袭、迁移和黏附能力的机制之一^[40-42,46]。PTEN 是近年来发现的抑癌基因,可通过下调 PI3K-Akt 信号负调控 NF- κ B,及下调 ERK1/2 信号负调控转录激活蛋白(AP-1),进而抑制 MMP-2 和 MMP-9 表达,上调 TIMP-2 的表达,来抑制肿瘤侵袭和转移。研究也发现,5F 可以明显增加癌细胞 PTEN 的表达^[43]。因此,5F 有望成为潜在的抑制癌细胞侵袭和转移的药物。

3.8 其他

在 SPC-A-1 和 HL-60 细胞,5F 可以显著抑制 [³H]-TdR、[³H]-UTP 和 [³H]-Leu 掺入,三者均呈明显的剂量依赖关系,说明 5F 不同程度地抑制细胞 DNA、RNA 和蛋白质的合成^[6,47]。此外,0.01 mg/L 的 5F 可以抑制这两种细胞 DNA 拓扑异构酶的活性^[48]。将 5F 加入到微管蛋白聚合-解聚反应体系中,于 37 °C、350 nm 下检测反应体系吸光值的变化,5F 能抑制吸光值升高,提示它能抑制微管蛋白的聚合,同时又能稳定已聚合的微管蛋白使其在解聚条件下不发生解聚,这可能是 5F 影响细胞的细胞周期及诱导凋亡的途径之一^[49]。

4 结语

综上所述,对半边旗有效成分 5F 20 年的研究表明,5F 有良好的抗肿瘤活性,5F 可能通过多种途径杀死肿瘤细胞,这些研究结果提示了 5F 在抗肿瘤应用中的广泛前景,为 5F 的开发利用提供了可靠的实验依据。鉴于 5F 可以抑制多种肿瘤生长、转移和侵袭,而且没有明显的毒副作用,对 5F 的提取、分离、纯化、鉴定也已经建立了一整套成熟的工艺流程,因此,5F 具有开发成抗癌新药的潜在价值。下一步,将进一步深入探讨 5F 抗肿瘤作用机制,完成安全药理学、毒理学等非临床实验研究,为进一步申报新药做准备,同时以 5F 为基础,进行结构修饰和改造,以期发现更好的抗肿瘤药物。

参考文献

- 1 Ding HS(丁恒山). The Chinese Medicinal Cryptogam(中国药用孢子植物). Shanghai: Shanghai Publishing House of Science and Technology, 1992. 104.
- 2 Cui L(崔燎), *et al.* Studies on the anticancer effect and a-

- cute toxicity of *Pteris semipinnata* L. *J Chin Med Mater*(中药材),1996,19:29-32.
- 3 Zhang X(张 晓), *et al.* The active constituents and anti tumor action of *Pteris semipinnata*. *Chin Pharm J*(中国药 学杂志),1997,32:37-38.
 - 4 Zhang X(张 晓), *et al.* Study on the diterpenoid constituents and anticancer action of *Pteris semipinnata*. *Chin Pharm J* (中国药 学杂志),1999,34:512-514.
 - 5 Li JH(李 金 华), *et al.* Comparison of the cytotoxicity of five constituents from *Pteris semipinnata* L. *in vitro* and the analy- sis of their structure-activity relationships. *Acta Pharm Sin* (药 学学报),1998,33:641-644.
 - 6 LI JH, *et al.* Effects of antitumor compounds isolated from *Pteris semipinnata* L. on DNA topoisomerases and cell cycle of HL-60 cells. *Acta Phannacol Sin*,1999,20:541-545.
 - 7 Dai B(戴 滨), *et al.* Study on the anti-tumor effect of utility component extracted from *Pteris semipinnata* L. *in vitro* and *in vivo*. *Chin Pharm Bull*(中国药理学通报),2003,19:508-511.
 - 8 Liu Y(刘 义), *et al.* Studies on the antitumor effects of solu- ble components of *Pteris semipinnata* L. against various tumor cells. *Lishizhen Med Mater Med RES*(时 珍 国 医 国 药), 2006,17:2212-2216.
 - 9 Gong XL(龚 先 玲), *et al.* Study on antitumor effect of ex- traction and compounds from *Pteris semipinnata* L. *Sichuan J Tradit Chin Med*(四川 中 医),2009,27:51-55.
 - 10 He TP(何 太 平), *et al.* Effects of 5F from *Pteri semipinnata* on the expression of ETS-1mRNA and VEGF protein of high- ly metastatic ovarian carcinoma HO-8910PM Cells. *J Chin Med Mater*(中 药 材),2005,28:307-311.
 - 11 Wang JB(王 京 滨), *et al.* The effects of a diterpenoid com- pound 5F isolated from *Pteris semipinnata* L. on the activity and expression of mitogen activated protein kinase in K562 cells. *Chin Pharmacol Bull*(中 国 药 理 学 通 报),2002,18: 294-297.
 - 12 Liu ZM, *et al.* Cell death induced by ent-11 alpha-hydroxy-15- oxo-kaur-16-en-19-oic-acid in anaplastic thyroid carcinoma cells is via a mitochondrial-mediated pathway. *Apoptosis*, 2005,10:1345-1356.
 - 13 Liu Y(刘 义), *et al.* Inhibitory effects of 5F from *Pteris semi- imnata* L. on proliferation of non-small cell lung cancer NCI- H460 cells. *Cancer Res Prevent Treat*(肿 瘤 防 治 研 究), 2009,36:9-14.
 - 14 Zhang KJ(张 克 君), Zhang X(张 萧). Effect and mechanism of 5F on the cell growth of pancreatic carcinoma. *J Hainan Med Col*(海 南 医 学 院 学 报),2009,15:999-1004.
 - 15 Yang B(杨 斌), *et al.* Mechanisms of inhibition on human pancreatic cancer PC-3 cell line by a diterpenoid compound 5F isolated from *Pteris semipinnata* L. treatment. *Trad Chin Med Phar*(中 华 中 医 药 杂 志),2010,7:355-358.
 - 16 Vlantis AC, *et al.* Induction of laryngeal cancer cell death by Ent-11-hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19-oic acid. *Head Neck*, 2010,32:1506-1518.
 - 17 Chen GG, *et al.* Over-expression of Bcl-2 against *Pteris semi- pinnata* L-induced apoptosis of human colon cancer cells via a NF-kappa B-related pathway. *Apoptosis*. 2004,9:619-627.
 - 18 Liu Z, *et al.* Cell death induced by *Pteris semipinnata* L. is associated with p53 and oxidant stress in gastric cancer cells. *FEBS Lett*,2005,579:1477-1487.
 - 19 Lan LB(兰 柳 波), *et al.* Purification of 5F from *Pteris semip- innata* and its enhanced cytotoxicity *in vitro*. *Chin Pharmacol Bull*(中 国 药 理 学 通 报),2003,19:804-807.
 - 20 Dai B(戴 滨), *et al.* Study on the ant-i tumor effect of utility component extracted from *Pteris semipinnata* L. *in vitro* and *in vivo*. *Chin Pharmacol Bull* (中 国 药 理 学 通 报),2003, 19:508-511.
 - 21 Wu KF(吴 科 锋), *et al.* Preparation of 5F-Na injection and its antitumor effect on S180 Sarcoma *in vivo*. *Lishizhen Med Mater Med RES*(时 珍 国 医 国 药),2011,22:546-549.
 - 22 Li MY, *et al.* Anticancer efficacy of 5F in NNK-induced lung cancer development of A/J mice and human lung cancer cells. *J Mol Med*,2010,88:1265-1276.
 - 23 Chen GG, *el al.* Enr-11 a-hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19-oic- acid inhibits hepatocellular carcitoma *in vitro* and *in vivo* tia stabilizing IkB α . *Invest New Drugs*, 2012,30:2210-2218.
 - 24 Antonsson B. Mitochondria and the Bcl-2 family proteins in apoptosis signaling pathways. *Mol Cell Biochem*,2004,256: 141-155.
 - 25 Tsujimoto Y. Cell death regulation by the Bcl-2 protein family in the mitochondria. *J Cell Physiol*,2003,1959:158-167.
 - 26 He TP(何 太 平), *et al.* Study on the effect and its mecha- nisms of 5F from *Pteri semipinnata* L. on the cell cycle of highly metastatic ovarian carcinoma HO-8910PM cells. *J Chin Med Mater*(中 药 材),2005,28:672-677.
 - 27 Dai B(戴 滨), *et al.* Effect of compound 5F isolated from *Pter- is semipinnata* L. on cell cycle and synthesis of DNA and RNA of SPCA-1 cells. *Chin J of Clin Pharm Ther* (中 国 临 床 药 理 学 与 治 疗 学),2006,11:402-406.
 - 28 Li L, *et al.* Ent-11 α -Hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19-oic-acid inhibits growth of human lung cancer A549 cells by arresting cell cycle and triggering. *Apoptosis*. 2012,24:109-115.
 - 29 Kefeng WU, *et al.* Ent-11 α -hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19- oic-acid induces apoptosis and cell cycle arrest in CNE-2Z

- nasopharyngeal carcinoma cells. *Oncol Rep*, 2013, 29: 2101-2108.
- 30 Chen J(陈杰), *et al.* Effects of 5F on the proliferation, cell cycle and expression of PTEN, cyclinD1 in human choriocarcinoma JAR cells. *Chin Mat Chil Heal Care* (中国妇幼保健), 2012, 27: 1693-1695.
 - 31 Li L(李立), *et al.* Apoptosis induced by 5F in HepG2 cells involves inhibition of NF- κ B activity. *Lishizhen Med Mater Med RES*(时珍国医国药), 2011, 22: 2408-2410.
 - 32 Guo Y, *et al.* HLA-B gene participates in the NF-kappaB signal pathway partly by regulating 510048 in the laryngeal carcinoma cell line Hep2. *Oncol Rep*, 2008, 19: 1453-1459.
 - 33 Van Waes C, *et al.* Inhibition of nuclear factor-kappaB and target genes during combined therapy with proteasome inhibitor bofezomib and reirradiation in patients with recurrent head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63: 1400-1412.
 - 34 Wei Q, *et al.* EGFP, HER2, and HER3 expression in laryngeal primary tumors and corresponding metastases. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15: 1193-1201.
 - 35 Sarkar FH, Li Y. NF-kappaB: a potential target for cancer chemoprevention and therapy. *Front Biosci*, 2008, 13: 2950-2959.
 - 36 Li L(李立), *et al.* ROS is not involved in induction of cell death by Ent-11 α -hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19-oic-acid in HepG2 cells. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 35: 1287-1291.
 - 37 Yan Y, *et al.* BRCA1-mediated G2/M cell cycle arrest requires ERK1/2 kinase activation. *Oncogene*, 2005, 24: 3285-3296.
 - 38 Caivano M. Role of MAP kinase cascades in inducing arginine transporters and nitric oxide synthetase in RAW264 macrophages. *FEBS Lett*, 1998, 429: 249-253.
 - 39 Guan Z, *et al.* p38 mitogen-activated protein kinase down-regulates nitric oxide and up-regulates prostaglandin E2 biosynthesis stimulated by interleukin-1 β . *J Biol Chem*, 1997, 272: 8083-8089.
 - 40 He TP(何太平), *et al.* Effect of 5F from *Pteris semipinnata* L. on invasion and metastasis of highly metastatic ovarian carcinoma HO-8910 PM cells *in vitro*. *Chin Pharm Bull*(中国药理学通报), 2005, 21: 540-544.
 - 41 Chen J(陈杰), *et al.* Effect of 5F on the invasive ability and metastasis of human choriocarcinoma JAR cell strains. *Chin Mat Chil Heal Care*(中国妇幼保健), 2012, 27: 1219-1221.
 - 42 Chen J(陈杰), *et al.* Effects of *Pteris semipinnata* effective component 5F on cell toxicity, invasion, motility and MMP-9, uPA expression in NCIH446 small cell lung cancer cells. *Acta Acad Med Militaris Tertiae*(第三军医大学学报), 2012, 34: 361-363.
 - 43 Chen J(陈杰), *et al.* Effects of 5F on expression of PTEN and MMP-9 in PGCL₃ cells. *Acta Med Univ Sci Technol Huazhong*(华中科技大学学报医学版), 2012, 41: 147-151.
 - 44 Zhao S, *et al.* Biologically inhibitory effects of VEGF siRNA on endometrial carcinoma cells. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 284: 1533-1538.
 - 45 Kinoh H, Inoue M. New cancer therapy using genetically-engineered oncolytic Sendai virus vector. *Front Biosci*, 2008, 1: 2327-2333.
 - 46 He TP(何太平), *et al.* Effects of 5F from *Pteris semipinnata* on the expression of ETS-1 mRNA and VEGF protein of highly metastatic ovarian carcinoma HO-8910PM cells. *J Chin Med Mater*(中药材), 2005, 28: 307-309.
 - 47 Dai B(戴滨), *et al.* Effect of compound 5F isolated from *Pteris semipinnata* L. on cell cycle and synthesis of DNA and RNA SPCA-1 cells. *Chin J Clin Pharm Ther*(中国临床药理学与治疗学), 2006, 23: 402-405.
 - 48 Li JH(李金华), *et al.* Effect of active compounds isolated from *Pteris semipinnata* L. on DNA topoisomerases and tyrosine protein kinase and expression c-myc of in lung adenocarcinoma cells. *Chin Cancer*(癌症), 2000, 19: 763-767.
 - 49 Liu Y(刘义), *et al.* Effect of 5 F isolated from *Pteris semipinnata* L. on tubulin polymerization *in vitro*. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2005, 21: 447-449.
 - 11 Chen XF(陈秀芳), Lei KF(雷康福), Dong M(董敏), *et al.* Effect of puerarin on myocardial damage in STZ induced diabetic rats. *Chin J Pathophysiol*(中国病理生理杂志), 2010, 26: 650-655.

(上接第 2070 页)

- 10 Li T(李婷), Zhang Y(张莹), Li L(李琳). Salidroside inhibition mechanism of myocardial cell apoptosis induced by hypoxia experiment research. *Space Med Med Engineer*(航天医学与医学工程), 2011, 24: 21-24.