

含笑内酯的结构修饰、生物活性及构效关系研究进展

赵 茹,曾炳麟,潘显道*

中国医学科学院北京协和医学院药物研究所,北京 100050

摘要:含笑内酯是来自天然植物的愈创木烷型倍半萜内酯,具有多重药理作用。近年来,为了提高含笑内酯的生物活性和血药浓度,对其结构进行了大量修饰与改造,发现了一系列活性优于含笑内酯以及更具成药性研究的含笑内酯衍生物。本文总结了含笑内酯作用机制、结构修饰、生物活性及构效关系的相关研究进展。

关键词:含笑内酯;作用机制;衍生物;生物活性;构效关系

中图分类号:R914.5

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)3-0532-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.3.024

Research progress on structural modifications, biological activities and structure-activity relationships of micheliolide

ZHAO Ru, ZENG Bing-lin, PAN Xian-dao*

Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

Abstract: Micheliolide is a sesquiterpene lactone isolated from various natural plants and has lots of biological activities. In recent years, a wide range of micheliolide derivatives have been synthesized by structural modifications with valuable activities. In this review, we will highlight the advances in mechanism of action, structural modifications, biological activities and structure-activity relationships of micheliolide.

Key words: micheliolide; mechanism of action; derivatives; biological activities; structure-activity relationship

含笑内酯(micheliolide, MCL)是愈创木倍半萜内酯类化合物。在木兰科植物黄兰的根皮^[1]、台湾含笑的根皮^[2]中均有分布,也可以90%的收率从小白菊内酯(parthenolide, PTL)半合成获得^[3,4]。

倍半萜内酯(SL)是一个化学结构家族,有5 000多个成员,其中许多被用于中药治疗炎症,有研究表明SL的抗炎作用机制为抑制核转录因子NF- κ B^[5-7]。MCL为愈创木烷型倍半萜内酯,已发现MCL可通过抑制NF- κ B活性、激活丙酮酸激酶M2以及诱导线粒体相关蛋白(Drp)1表达体现抗炎以及抗肿瘤活性^[8-12]。但MCL的水溶性差,被摄取后药物血浆浓度太低,影响其体内药理作用。对MCL结构中 α -亚甲基- γ -丁内酯和二甲胺进行Michael加成,可得到水溶性高的二甲胺衍生物DMAMCL^[12]。虽然DMAMCL的体外抗肿瘤活性下降,但是在中性HEPES溶液(pH7.4)和血浆中可持续转化为MCL。

DMAMCL成盐后化合物ACT001相比MCL具有较高的口服生物利用度和血浆稳定性。据报道,ACT001具有抗脑胶质瘤、白血病效果,并具有显著的抗炎免疫作用^[13],目前已在澳洲完成脑胶质瘤I期临床研究,正在中国进行脑胶质瘤I期临床研究(图1)。

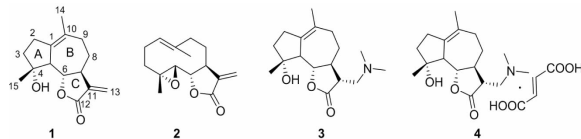


图1 含笑内酯(1)、小白菊内酯(2)、DMAMCL(3)和ACT001(4)的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of micheliolide(1), parthenolide(2), DMAMCL(3), ACT001(4)

鉴于MCL和ACT001具有潜在的抗肿瘤作用及抗炎免疫作用,国内外尚未见含笑内酯结构修饰及衍生物的生物活性研究进展报道,本文综述了近二十年含笑内酯的结构修饰改造、衍生物的生物活性、构效关系和作用机制等,旨在为含笑内酯的进一步研究提供有益的参考。

1 生物活性及其作用机理

1.1 抗炎作用

含笑内酯具有潜在的抗炎生物活性^[14],可用于治疗肠炎、类风湿性关节炎等多种炎症。Viennois等^[8]研究发现 DMAMCL 可改善由右旋糖酐硫酸钠(DSS)诱导的小鼠结肠炎,并对其作用机制进行了研究。研究发现脂多糖(LPS)可诱导促炎细胞因子白细胞介素(IL)-6和IL-1 β 的合成和分泌,降低LPS诱导的磷酸化^[15],促使NF- κ B复合物P65迁移到细胞核(易位率为93%)^[16-18],抑制NF- κ B依赖性荧光素酶表达。因此,可认为MCL可通过抑制脂多糖(LPS)诱导的NF- κ B途径及其随后的抗炎途径改善结肠炎。

Qin等^[9]研究发现MCL可提高致死性败血性休克小鼠的存活率,并研究了MCL在微生物感染和败血症中的作用机制。MCL抑制LPS诱导的RAW264.7、原发性腹腔巨噬细胞和骨髓树突状细胞中炎症细胞因子IL-6、TNF- α 、MCP-1、IFN- β 甚至抗炎细胞因子IL-10的产生^[19,20],通过NF- κ B和PI3K/AKT途径抑制脂多糖诱导的炎症反应^[21-25],保护小鼠免受脂多糖的攻击。因此,可认为MCL维持免疫平衡可能是治疗败血症和败血性休克的一种潜在的抗炎和免疫抑制药物。

Zhao等^[10]在进行糖尿病肾病(DN)发病机制研究中发现,MCL可通过抑制晚期氧化蛋白产物(AOPPs)诱导的单核细胞趋化蛋白(MCP-1)的表达,进而抑制NF- κ B复合物P65的磷酸化和I κ B的降解,来实现抗炎过程。

1.2 抗肿瘤作用

含笑内酯具有多种抗肿瘤活性^[12,26,27],对乳腺癌、结肠癌等均可发挥抗癌作用,同时不损害正常细胞,但含笑内酯的抗肿瘤作用机制仍不明确。

有报道称含笑内酯可通过激活丙酮酸激酶M2来抑制肿瘤细胞。丙酮酸激酶M2(pk m 2)是丙酮酸

激酶的低活性亚型,在肿瘤发生中起着关键作用^[28-30]。Li等^[11]发现含笑内酯可通过残基半胱氨酸424(C424)处的共价结合选择性地激活pk m 2(C424不包含在pk m 1中)。这种相互作用促进了更多pk m 2四聚体的形成,抑制了赖氨酸433(K433)的乙酰化,并影响了pk m 2向细胞核的易位,因此抑制了白血病细胞的增殖。

Jia等^[31]发现MCL可通过诱导线粒体相关蛋白(Drp)1表达进而抑制乳腺癌细胞增殖。Drp1是线粒体分裂的主要作用分子,诱导Drp1表达可促进线粒体分裂,提高乳腺癌细胞ROS水平,耗散线粒体膜电位,促进细胞色素C释放,裂解凋亡蛋白DNA修复酶(PARP),进而诱发乳腺癌细胞凋亡。因此,可剂量依赖性抑制MCF-7及MDA-MB-231乳腺癌细胞增殖^[32-34]。

2 构效关系

2.1 C-4位衍生物

2014年Ma等^[35]合成了一系列C-4位羟基醚化或酯化的含笑内酯衍生物(图2)。C-4位羟基醚化或酯化衍生物对人早幼粒白血病细胞株HL-60的半数抑制浓度(IC₅₀)在2.8~18.0 μ M之间和对阿霉素耐药细胞系HL-60/A的IC₅₀在4.2~29.7 μ M之间。表明对C-4位羟基进行醚化或酯化可保持抗AML细胞活性;引入共轭酰基(即化合物8~10)提供额外的Michael受体后,化合物仍具有抗AML细胞活性,但随着共轭酰基位阻的增加,对HL-60及HL-60/A的活性降低。因此,C-4位羟基可用于设计和合成合适的分子探针,进一步探索MCL可选择性抑制AML细胞的作用机制。

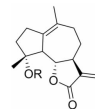


图2 化合物5~12的化学结构

Fig. 2 The chemical structures of compounds 5-12

表1 衍生物5~13对HL-60和HL-60/A的抑制作用

Table 1 Biological activity of compounds 5-13 on HL-60 and HL-60/A

化合物 Compounds	R	半数抑制浓度 IC ₅₀ (μ M)	
		人早幼粒急性白血病细胞系 Human promyelocytic acute leukemia cell line	对阿霉素耐药细胞系 Adriamycin-resistant cell line
		HL-60	HL-60/A
DOX	-	0.05 \pm 0.01	6.7 \pm 1.1
MCL	H	5.5 \pm 1.4	6.2 \pm 2.2

续表 1 (Continued Tab. 1)

化合物 Compounds	R	半数抑制浓度 IC ₅₀ (μM)	
		人早幼粒急性白血病细胞系 Human promyelocytic acute leukemia cell line HL-60	对阿霉素耐药细胞系 Adriamycin-resistant cell line HL-60/A
5		3.5 ± 0.6	6.2 ± 0.4
6		9.9 ± 0.9	10.2 ± 0.1
7		16.7 ± 0.8	18.9 ± 4.6
8		7.4 ± 1.6	8.5 ± 1.8
9		12.6 ± 0.2	11.7 ± 2.2
10		15.1 ± 1.9	14.7 ± 1.9
11		2.8 ± 0.9	4.2 ± 0.2
12		7.2 ± 2.7	15.7 ± 3.0

2.2 C1-C10 双键修饰衍生物

2012 年 Zhang 等^[12]发现 C-10 位修饰后的化合物 **13**~**15** 对 HL-60 的 IC₅₀ 在 9.4~21.9 μM 之间, 对 HL-60/A 的 IC₅₀ 在 9.9~17.9 μM 之间, 对 HL-60 及 HL-60/A 的细胞的抑制效率低于 MCL。同时对 AML 干细胞和祖细胞生长抑制作用也较弱, 远低于 MCL。如 10-α-甲氧基含笑内酯 **13**, 浓度为 10

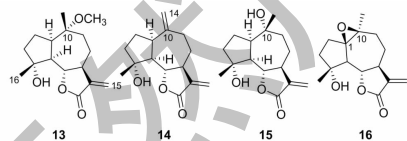
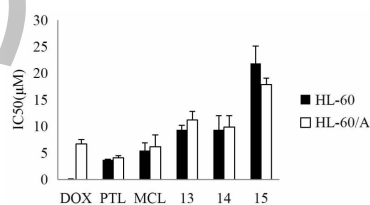
图 3 化合物 **13**~**16** 的化学结构Fig. 3 The chemical structures of compounds **13-16**图 4 化合物 **13**~**15** 对对 HL-60 和 HL-60/A 的抑制活性Fig. 4 Inhibitory activity of compound **13-15** against HL60 and HL60/A cell lines

表 2 AML 患者血液样本中化合物

对总癌细胞和癌干/祖细胞 (CD34⁺ 标记) 的生物活性Table 2 Biological activities of compounds against total cancer cells and cancerous stem/progenitor cells (CD34⁺-labeled) from aml patient blood samples

化合物 Compound	癌细胞生存能力 Cancer cell viability	
	5 μM	10 μM
DOX	115.0	49.1
PTL	13.2	4.7
MCL	4.2	2.3
13	95.8	76.3
14	53.7	22.6
15	84.9	84.8
16	-	48.0

μM 时, 有 76.3% 的活 AML 细胞, 2016 年 Chen 等^[36]发现 C1-C10 环氧衍生物 **16**, 浓度为 10 μM 时, 有 48% 的活 AML 细胞。表明对 C-10 位引入甲氧基、羟基、C1-C10 环氧基团及 C10-C14 位双键后抗肿瘤活性均有下降, C1-C10 位的双键或有重要作用。

2.3 C-13 位衍生物

2.3.1 C-13 位芳基化衍生物

Ding 等^[37]利用 Heck 反应合成了一系列 α -亚甲基- γ -丁内酯部分芳基化的含笑内酯衍生物。相比含笑内酯,衍生物抗 HL-60 活性均有大幅下降,但其中 **17** ~ **22** 对 HL-60/A (IC_{50} 在 6.2 ~ 19 μM 之

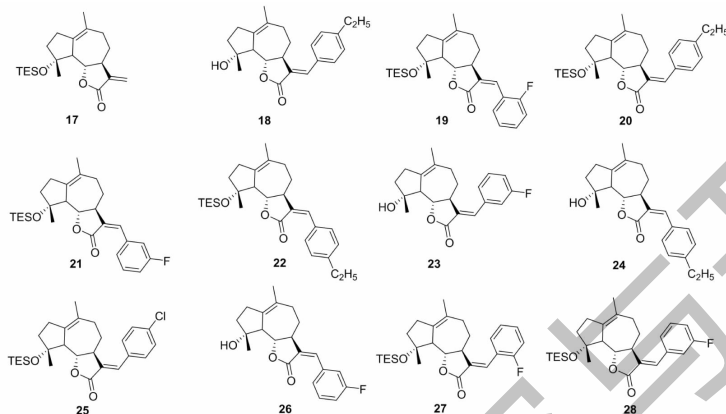


图 5 衍生物 **17** ~ **28** 的化学结构

Fig. 5 The chemical structures of compounds **17-28**

表 3 化合物 **17** ~ **28** 对不同 AML 细胞株的抑制作用

Table 3 Biological activity of compound **17-28** on different AML cell lines

化合物 Compound	半数抑制浓度 IC_{50} (μM)	
	人早幼粒急性白血 病细胞株 Human promyelocytic acute leukemia cell line	对阿霉素耐药细胞系 Adriamycin-resistant cell line
	HL-60	HL-60/A
DOX	0.07 \pm 0.01	7.8 \pm 0.5
MCL	5.5 \pm 1.4	6.2 \pm 2.2
17	8.4 \pm 2.1	7.2 \pm 0.1
18	31 \pm 2.3	6.2 \pm 0.5
19	32 \pm 2.3	7.8 \pm 0.2
20	45 \pm 0.9	9.2 \pm 0.6
21	52 \pm 2.5	10 \pm 1.2
22	>50	19 \pm 0.4
23	>50	32 \pm 5.2
24	>50	>50
25	>50	>50
26	>50	>50
27	>50	>50
28	>50	>50

间)有较强的抑制作用。因此,可知 C13 位上具有适当取代基的衍生物可以选择性地抑制 HL-60/A; TES 掩蔽 C4-OH 的效果随 C11-C13 烯烃的几何结构的变化而变化,用 TES 掩蔽 C4-OH 可降低其对 E 异构体的 HL-60/A 活性。然而,对于 Z 异构体,用 TES 基团掩蔽 C4-OH 后提高了对 HL-60/A 的活性。

2.3.2 C-13 位加成衍生物

2012 年 Zhang 等^[12]报道含笑内酯的 α -亚甲基- γ -丁内酯 Michael 加成产物 DMAMCL(**3**)对 HL-60 (IC_{50} = 17.2 \pm 1.1 μM)和 HL-60/A (IC_{50} = 21.5 \pm 2.0 μM)的抑制作用相比 MCL 有所降低。但是初步药代动力学 (PK) 研究表明,其中性 HEPES 溶液 (pH7.4) 和血浆中,可持续转化为活性药物 MCL,具有较高的口服生物利用度^[13]。

Zhang 等得到的 C-13 位亚甲基还原衍生物 **29** 以及本课题组合成的 C-13 位 5-取代尿嘧啶 Michael 加成产物 **30** ~ **32**,对 HL-60 和 HL-60/A 的 IC_{50} 值均大于 50,表明 C11-13 位双键对于抗肿瘤活性非常关键。

2.4 C-2 及 C-14 位衍生物

2019 年 Fasan 等^[38]报道了基于 P450 酶的 C-H 键官能团化,使含笑内酯 C-2 位及 C-14 位羟基化,合成了两个结构新颖的先导化合物 **33** 和 **34**。以二者为原料,进行了酰化或醚化处理,得到了一系列新的含笑内酯衍生物。体外抗肿瘤活性显示,在 20 μM 的 MCL 作用下白血病细胞 (M9-ENM1) 存活率为 30%,在 20 μM 的酯化产物 **35** ~ **38** 作用下细胞存活率仅在 2% ~ 7%,但醚化产物 **39** 和 **40** 处理后的 M9-ENM1 存活率为 87% 与 85%。该研究组同时

对 AML 细胞系的 AML01、AML02、AML03、AML04 进行了抗肿瘤活性研究,其中 35~38 对 AML01 细胞 LD_{50} 为 2.5~9.0 μM ,相比于 MCL 活性有显著提

高。表明 C-2 位及 C-14 位引入酯基后部分化合物活性显著提高,但引入醚键后部分化合物活性下降。

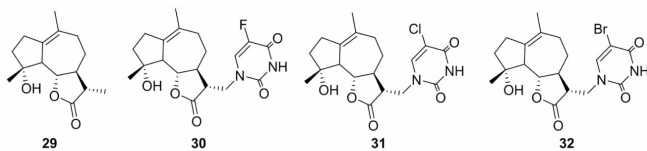


图 6 衍生物 29~32 的化学结构

Fig. 6 The chemical structures of compounds 29-32

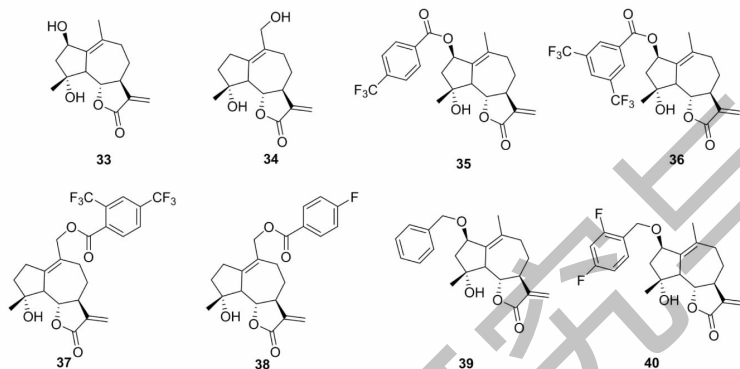


图 7 衍生物 33~40 的化学结构

Fig. 7 The chemical structures of compounds 33-40

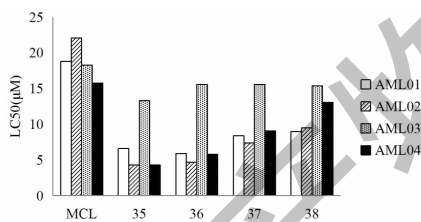


图 8 化合物 35~38 对不同 AML 细胞株的抑制作用

Fig. 8 Biological activity of compound 35-38 on different AML cell lines

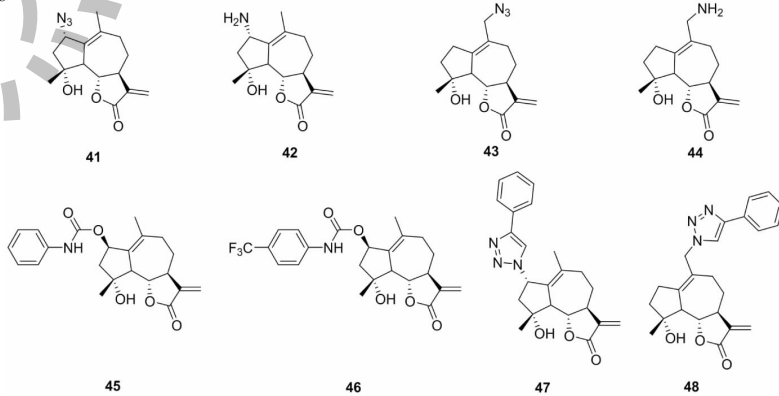


图 9 衍生物 41~48 的化学结构

Fig. 9 The chemical structures of compounds 41-48

该研究组进一步进行衍生物拓展,在 C-2 位和 C-14 位引入叠氮基团和氨基,得到先导物 41~44。在其基础上引入酰胺类衍生物 45 和 46 及 1,2,3-三氮唑类衍生物 47 和 48。20 μM 的化合物 41~44 处理后 M9-ENM1 细胞存活率为 96%~99%,较 MCL 有显著下降。20 μM 的化合物 42~45 处理后 M9-ENM1 细胞存活率为 4%~21%,显示化合物 42~45 对 M9-ENM1 细胞的 LD_{50} 值为 2.7~7 μM ,远低于

于 MCL ($LD_{50} = 14.6 \mu\text{M}$)。这些研究表明氨基及叠氮基团对抗肿瘤活性没有提高作用,但酰胺及三氮唑衍生物活性较好。

2.5 C-9 位衍生物

本课题组研究发现^[39],含笑内酯经二氧化硒氧

化可将 C-9 位羟基化,得到新颖的先导化合物 **49**, 并以其作为先导物合成了酯类衍生物 **50** ~ **55**。相比于 MCL, C-9 位酯衍生物对人慢性髓系白血病细胞株 K562 及 HL-60 细胞生长抑制作用明显提升。

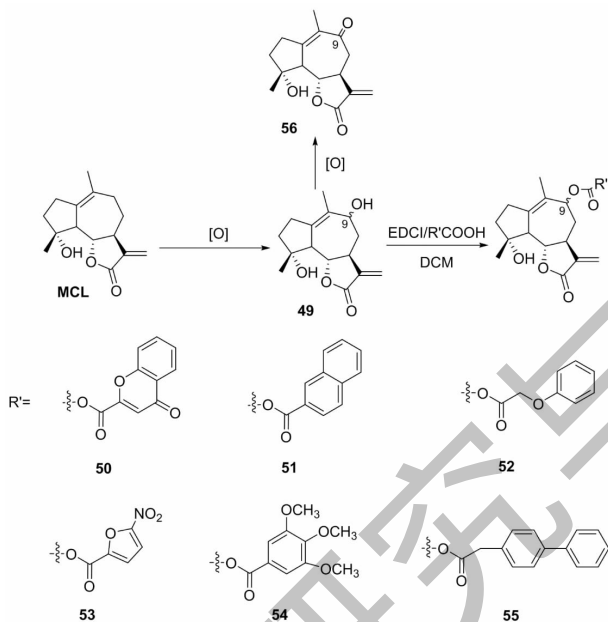


图 10 化合物 **49** ~ **56** 合成路线及结构

Fig. 10 Synthetic route and structure of compound **49-56**

表 4 化合物 **49** ~ **56** 体外抗肿瘤活性

Table 4 Biological activity of compound **49-56**

化合物 Compound	半数抑制浓度 IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)						
	HCT116	NCI-H1650	MGC803	HL60	K562	K562/A02	U-87 MG
MCL	15.7	19.3	12.4	141.1	5.51	98.0	1.96
49	21.1	23.3	15.9	143.4	78.6	84.5	7.68
50	8.51	9.41	2.96	7.60	6.24	18.1	1.01
51	7.70	7.78	7.15	17.0	4.25	6.70	1.62
52	17.8	19.3	9.83	7.56	6.61	21.7	1.54
53	8.36	10.4	9.62	9.45	4.85	168.8	1.08
54	4.71	12.1	7.25	7.30	6.55	145.5	4.56
55	7.38	16.0	16.4	8.28	3.99	84.7	3.76
56	4.33	8.68	9.13	13.5	6.23	8.28	1.08

注: HCT116: 人结肠癌细胞株; NCI-H1650: 人肺癌细胞株; MGC803: 人胃癌细胞株; HL-60: 人早幼粒白血病细胞株; K562: 人慢性髓系白血病细胞株; K562/A02: 人慢性髓系白血病耐阿霉素细胞株; U-87 MG: 人胶质母细胞瘤细胞株。

Note: HCT116: Human colon cancer cell line; NCI-H1650: Human lung cancer cell line; MGC803: Human gastric cancer cell line; HL-60: Human promyelocytic leukemia cell line; K562: Human chronic myeloid leukemia cell line; K562/A02: Adriamycin-resistant human chronic myeloid leukemia cell line; U-87 MG: Human glioblastoma cell line.

对 C-9 位羟基化合物 **49** 进一步氧化得到 C-9 位羰基化合物 **56**。化合物 **56** 对 U-87 MG、HCT116、

NCI-H1650、MGC803、HL-60、K562、K562/A02 等细胞系的生长抑制作用均显著优于 MCL。其体内抗小鼠肝癌 H₂₂ 活性研究显示其抑制率和 5-Fu 接近。体内对异位移植脑胶质瘤作用的实验结果显示,口服化合物 **56** (40.0 mg/kg) 具有显著的抗肿瘤活性,抑制率和目前治疗脑胶质瘤最佳药物替莫唑胺

(TMZ) 相近,优于 ACT001,并对荷瘤小鼠的血液系统无影响。对小鼠原位胶质瘤 G422 抑制作用的实验结果显示,在 30.0 mg/kg 给药剂量下肿瘤抑制率达到 89%,和 TMZ 相当。表明在 C-9 位引入羰基可显著提高化合物活性。

表 5 化合物 **57** ~ **60** 体内抗肿瘤活性

Table 5 Anti-tumor activity of compound **57-60** *in vivo*

化合物 Compound	给药量 Dosage (mg/kg)	肿瘤抑制率 Tumor inhibition rate (%)				
		Lympho- sarcoma of Pliss	Carcino- sarcoma of worker	Carcinoma of Geren	Sarcoma-45	Alveolar Cancer of liver PC-1
Arglabin(57)	30	57.6	41.1	48.0	23.0	32.1
58	30	79.6	76.1	80.1	86.5	-
59	50	64.6	43.1	31.4	58.1	38.0
60	50	51.0	17.1	90.0	74.2	69.0

注:LymphoSarcoma of Pliss:抗鲁比霉素、普乐庆和白藜芦碱的淋巴瘤; Carcinoma of worker:癌肉瘤; Carcinoma of Geren:癌肉瘤; Sarcoma-45:对肌溶素耐药的癌肉瘤; Alveolar cancer of liver PC-1:肝癌细胞。

2.6 MCL 三环结构类似物

哈萨克斯坦的抗肿瘤上市药物阿格拉宾与含笑内酯同为具有 5,7,5-环结构的愈创木烷型倍半萜内酯,结构上有很大的相似性。

1999 年 Adekenov^[40] 发表专利中介绍了团队分离得到的天然产物阿格拉宾 (Arglabin, **57**) 及其合成的部分衍生物,并进行了体外及体内抗肿瘤研究。体外抗肿瘤活性显示 12 $\mu\text{g/mL}$ Arglabin 对骨髓瘤细胞 (X-653) 和人类二氢白血病 (K-562) 抑制率为 75%, 25 $\mu\text{g/mL}$ Arglabin 对小鼠肥大细胞瘤 (P-815) 抑制率为 75%。体内抗肿瘤活性显示,此类化合物对多种肿瘤均有较好的抑制作用(表 5)。引入卤素以及在 C3-C4 位环氧化均可增加抗肿瘤活性,其中 Arglabin 二甲氨基盐酸盐 (**58**) 对多种肿瘤均有较好治疗效果。此类化合物毒性小,副作用比一般使用其他化疗药物的副作用要小。

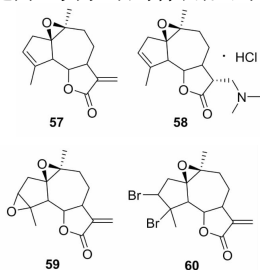


图 11 衍生物 **57** ~ **60** 的化学结构

Fig. 11 The chemical structures of compounds **57-60**

2.7 构效关系总结

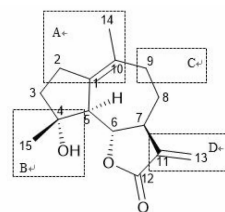


图 12 含笑内酯抗肿瘤构效关系图

Fig. 12 Structure-activity relationship of MCL against tumors

注:A 区域:双键打开影响抗癌活性,C-2 位酯化、C-14 位酯化以及 C1-C10 环氧化保持较高活性;B 区域:C-4 位醚化或羟基消除保有较好活性,芳基取代后活性下降;C 区域:C-9 位引入羟基或酯基后活性提高,引入羰基后活性提高;D 区域:双键对抗肿瘤活性极其重要,取代后活性下降,双键还原后活性消失,加成后活性消失(与二甲胺加成除外)。Note: A region: Opening double bonds can affect anticancer activity. C-2 esterification, C-14 esterification and C1-C10 epoxidation can maintain high activity; B region: C-4 etherification or hydroxyl elimination maintained good activity, when substituted by aryl group, the activity decreases. ; C region: The activity of C-9 site is increased by introducing hydroxyl, ester group or carbonyl group; D region: Double bond is very important for anti-tumor activity. The activity decreases after substitution, the activity disappears after reduction, and the activity disappears after addition (except with dimethylamine addition).

3 前景和展望

含笑内酯是一种三环结构的倍半萜内酯,研究显示其具有多种重要的药理活性,但由于体内较低

的血浆稳定性使其临床应用受到了很大的限制。此外,含笑内酯的作用靶点至今尚未研究清楚,这也对其合理结构修饰和成药性研究产生了困扰。目前,将非环状低级仲烷胺通过 Michael 加成反应连接到含笑内酯的 C13 位得到其加合物水溶性盐,是一种有效提高生物利用度、增加血药浓度的方法。此外,在 C-4 位引入酯基可保持 MCL 活性,可将其作为设计合成分子探针位置,探究 MCL 作用机制;C-2,14,9 位引入羟基后成酯,抗肿瘤活性均有提高。所以可在保持 α -亚甲基- γ -丁内酯结构的基础上,引入杂原子或可提高 MCL 的抗肿瘤活性。对含笑内酯及其衍生物作用机制和靶点的深入研究,将更加有利于含笑内酯的合理修饰和改造。

参考文献

- Jacobsson U, et al. Sesquiterpene lactones from *Michelia champaca* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 39:839-843.
- Zhang L, et al. Review on structural modifications, biological activities and structure-activity relationships of parthenolide [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2017, 29:1617-1620.
- Zhai JD, et al. Biomimetic semisynthesis of arglabin from parthenolide [J]. *J Org Chem*, 2012, 77:7103-7107.
- Liu Q, et al. Elucidation and in planta reconstitution of the parthenolide biosynthetic pathway [J]. *Metab Eng*, 2014, 23:145-153.
- Turk A, et al. NF- κ B inhibitory sesquiterpene lactones from Lebanese *Laurus nobilis* [J]. *Phytochem Lett*, 2019, 30:120-123.
- Kudumela RG, et al. Isolation and characterisation of sesquiterpene lactones from *Schkuhria pinnata* and their antibacterial and anti-inflammatory activities [J]. *S Afr J Bot*, 2019, 126:340-344.
- Zuch D, et al. Targeting radioresistant osteosarcoma cells with parthenolide [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113:1282-1291.
- Viennois E, et al. Micheliolide, a new sesquiterpene lactone that inhibits intestinal inflammation and colitis-associated cancer [J]. *Lab Invest*, 2014, 94:950-965.
- Qin X, et al. Micheliolide inhibits LPS-induced inflammatory response and protects mice from LPS challenge [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23240.
- Zhao Y, et al. Sesquiterpene lactones inhibit advanced oxidation protein product-induced MCP-1 expression in podocytes via an IKK/NF- κ B-dependent mechanism [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:934058.
- Li J, et al. Natural product micheliolide (MCL) irreversibly activates pyruvate kinase M2 and suppresses leukemia [J]. *J Med Chem*, 2018, 61:4155-4164.
- Zhang Q, et al. Guaianolide sesquiterpene lactones, a source to discover agents that selectively inhibit acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells [J]. *J Med Chem*, 2012, 55:8757-8769.
- An Y, et al. Micheliolide derivative DMAMCL inhibits glioma cell growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2015, 10:116-202.
- Kwok BHB, et al. The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb feverfew directly binds to and inhibits I κ B kinase [J]. *Chem Biol*, 2001, 8:759-766.
- Sugiyasu K, et al. Radio-sensitization of the murine osteosarcoma cell line LM8 with parthenolide, a natural inhibitor of NF- κ B [J]. *Oncol Lett*, 2011, 2:407-412.
- Dai Y, et al. The NF (Nuclear factor)- κ B inhibitor parthenolide interacts with histone deacetylase inhibitors to induce MKK7/JNK1-dependent apoptosis in human acute myeloid leukaemia cells [J]. *Br J Haematol*, 2010, 151:70-83.
- Zhang D, et al. Nuclear factor- κ B inhibition by parthenolide potentiates the efficacy of taxol in non-small cell lung cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7:1139-1149.
- Garcia-Pineres AJ, et al. Cysteine 38 in p65/NF- κ B plays a crucial role in DNA binding inhibition by sesquiterpene lactones [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276:39713-39720.
- Garcia GE, et al. NF- κ B-dependent fractalkine induction in rat aortic endothelial cells stimulated by IL-1b, TNF- α , and LPS [J]. *J Leukocyte Biol*, 2000, 4:577-584.
- Kuwata H, et al. IL-10-inducible Bcl-3 negatively regulates LPS-induced TNF- α production in macrophages [J]. *Blood*, 2003, 102:4123-4129.
- Oka D, et al. Sesquiterpene lactone parthenolide suppresses tumor growth in a xenograft model of renal cell carcinoma by inhibiting the activation of NF- κ B [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120:2576-2581.
- Kishida Y, et al. Parthenolide, a natural inhibitor of nuclear factor- κ B, inhibits lung colonization of murine osteosarcoma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:59-67.
- Bours V, et al. Nuclear factor- κ B, cancer and apoptosis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60:1085-1090.
- Fitzgerald KA, et al. LPS-TLR4 signaling to IRF-3/7 and NF- κ B involves the toll adapters TRAM and TRIF [J]. *J Exp Med*, 2003, 198:1043-1055.
- Håversen L, et al. Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF- κ B [J]. *Cell Immunol*, 2002, 220:83-95.