

基于网络药理学及分子对接探讨柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的作用机制

林 炯¹, 刘 葵², 于丽丽^{1*}, 罗海清^{2*}

1. 澳门科技大学 中医药学院, 澳门 0999078

2. 广东医科大学附属医院 头颈部肿瘤专科, 广东 湛江 524000

摘要: **目的** 通过网络药理学及分子对接探索柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的作用机制。**方法** 通过 SwissTargetPrediction、Stitch、GeneCards 数据库预测柴胡皂苷 d 药物潜在的作用靶点, 检索 DrugBank、GeneCards、TTD、Omim、Pharmgkb 数据库获得鼻咽癌靶点; 使用 R 4.3.1 软件获取柴胡皂苷 d 和鼻咽癌的交集靶点。运用 STRING 数据库构建交集靶点的蛋白相互作用 (PPI) 网络; 使用 Cytoscape 软件对 STRING 数据库筛选的靶点进一步筛选核心靶点; 使用 R 4.3.1 软件“ClusterProfiler”包对柴胡皂苷 d 和鼻咽癌的交集靶点进行基因本体 (GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 通过分子对接明确柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的作用机制。**结果** 预测得到柴胡皂苷 d 靶点 140 个, 筛选、去重得到鼻咽癌疾病靶点 2 854 个, 最后得到交集靶点 74 个, 得到信号转导及转录激活因子 3 (STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、低氧诱导因子-1A (HIF-1A)、原癌基因 (MYC) 5 个核心靶点。GO 和 KEGG 富集分析结果显示, 柴胡皂苷 d 可能通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、MAPK 信号通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染等通路起到治疗鼻咽癌的作用。分子对接结果显示柴胡皂苷 d 与核心靶点对接结合能均小于 -7.7 kcal/mol。**结论** 柴胡皂苷 d 可通过多靶点和多通路的途径发挥治疗鼻咽癌的作用。

关键词: 柴胡皂苷 d; 鼻咽癌; 信号转导及转录激活因子 3; 丝裂原活化蛋白激酶 1; 肿瘤蛋白 p53

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)06-1355-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.002

Mechanism of saikosaponin d in treating nasopharyngeal carcinoma based on network pharmacology and molecular docking

LIN Jiong¹, LIU Shen², YU Lili¹, LUO Haiqing²

1. College of Traditional Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau 0999078, China

2. Head and Neck Oncology Specialty, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of saikosaponin d in treatment of nasopharyngeal carcinoma through network pharmacology and molecular docking. **Method** The potential targets of the drug bupleuronate d were predicted through the SwissTargetPrediction, Stitch, and GeneCards databases, and the nasopharyngeal carcinoma targets were obtained by searching the DrugBank, GeneCards, TTD, Omim, and Pharmgkb databases. The intersection target of saikosaponin d and nasopharyngeal carcinoma was obtained using R 4.3.1 software. STRING database were used to construct the PPI network of intersection targets. Cytoscape software was used to further screen the core targets from the targets screened in the STRING database. The intersection target of saikosaponin d and nasopharyngeal carcinoma was analyzed for GO enrichment and KEGG pathway enrichment using the “ClusterProfiler” package of R4.3.1 software. Mechanism of saikosaponin d in treatment of nasopharyngeal carcinoma was clarified through molecular docking. **Result** 140 Saikosaponin d targets were predicted, 2 854 nasopharyngeal carcinoma disease targets were screened and deduplicated, and finally 74 intersecting targets were obtained, including 5 core targets including STAT3, MAPK1, TP53, HIF1A, MYC, etc. The GO and KEGG enrichment analysis results showed that saikosaponin d may play a therapeutic role in nasopharyngeal carcinoma through pathways such as PI3K/Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway, and Kaposi's sarcoma

收稿日期: 2025-04-28

基金项目: 广东医科大学青年科研培育基金 (GDMUQ2022013)

作者简介: 林 炯 (1990—), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为头颈部肿瘤的综合治疗。E-mail: 1007489662@qq.com

*通信作者: 于丽丽 (1980—), 女, 博士, 助理教授, 研究方向为中医辨证方法研究。E-mail: llyu@must.edu.mo

罗海清 (1978—), 女, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向为头颈部肿瘤、鼻咽癌的发病机制研究。E-mail: hqluo@126.com

associated herpesvirus infection. The molecular docking results showed that the binding energy between saikosaponin d and the core target was less than -7.7 kcal/mol. **Conclusion** Saikosaponin d can exert therapeutic effects on nasopharyngeal carcinoma through multi-target and multi pathway pathways.

Key words: saikosaponin d; nasopharyngeal carcinoma; STAT3; MAPK1; TP53

鼻咽癌是一种起源于鼻咽上皮的上皮癌,其特点是具有明显的地理分布,并且在东亚和东南亚地区高发,特别是中国南部高度流行,每年发病率为每 10 万人 2~3 例^[1]。在 2022 年,国家癌症中心的数据显示,中国约有 51 000 例新发鼻咽癌病例和 28 400 例鼻咽癌相关死亡病例^[2]。鼻咽癌的临床表现为隐匿性发病、快速进展和高转移倾向,给早期诊断和治疗带来了巨大挑战^[3]。尽管现代医学取得了进展,但未能对鼻咽癌患者提供令人满意的治疗效果。因此,找到新的有效的治疗药物至关重要。

柴胡皂苷是柴胡中一种的三萜类化合物^[4]。柴胡皂苷具有多种生物活性,包括抗炎、抗过敏、抗癌、治疗白血病和抗病毒活性^[5]。目前,已经发现了多种柴胡皂苷,包括柴胡皂苷 a、柴胡皂苷 b、柴胡皂苷 c、柴胡皂苷 d 等^[6]。其中柴胡皂苷 d 是生物活性最高的柴胡皂苷^[7]。研究已经证明,柴胡皂苷 d 具有多种药理效应,包括抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗纤维化和抗癌特性^[8]。实验研究表明,柴胡皂苷 d 对乳腺癌^[9]、结直肠癌^[10]、胰腺癌^[11]、食管癌^[12]和其他癌症具有抑制作用。柴胡皂苷 d 促进弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞凋亡,其机制与抑制 PPA1 有关^[13]。柴胡皂苷 d 可能通过抑制 Janus 激酶 2 (JAK2)/信号转导及转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路抑制非小细胞肺癌细胞增殖并促进其凋亡^[14]。柴胡皂苷 d 可以抗胃癌细胞增殖、迁移及侵袭,其作用机制与抑制胃癌细胞糖酵解代谢途径、抑制 Yes 相关蛋白 1 (YAP1) 及 c-Myc 表达有关^[15]。柴胡皂苷 d 可能通过下调 JAK2/STAT3 通路抑制乳腺癌细胞增殖以及促进凋亡^[16]。然而,柴胡皂苷 d 在治疗鼻咽癌的机制仍然未知。

网络药理学是一种新颖的技术手段,可以系统地研究中药的药理作用机制^[17-18]。网络药理学可以系统的揭示传统中医药中抗癌活性成分的多靶点机制,识别出关键靶点和信号通路^[19]。最近,网络药理学策略在中药领域被频繁使用来评估药物对疾病的作用机制^[20-24]。采用网络药理学策略预测可能的药物作用机制是一种明智的选择。因此,本研究旨在将网络药理学分析与分子对接相结合,探讨

可能的药效物质及潜在作用靶点,预测柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的作用机制,以期对开发新的鼻咽癌治疗药物提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 获取柴胡皂苷 d 靶点

将在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中检索到的柴胡皂苷 d 的结构导入 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 和 Stitch (<http://stitch.embl.de/>) 数据库获取药物靶点。以“saikosaponin d”为关键词,在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库进行检索获取药物靶点。使用 R4.3.1 软件合并这 3 个数据库中的靶点,并删除其中重复的靶点。

1.2 获取鼻咽癌靶点

以“nasopharyngeal carcinoma”为关键词,在 DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>)、Omim (<https://omim.org/>) 和 Pharmgkb (<https://www.pharmgkb.org/>) 数据库进行检索获取鼻咽癌靶点,使用 R 4.3.1 软件合并这 5 个数据库中的靶点,并删除其中重复的靶点。

1.3 获取柴胡皂苷 d 和鼻咽癌的交集靶点

使用 R 4.3.1 软件“Venn”包获取柴胡皂苷 d 和鼻咽癌的交集靶点,得到柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的潜在靶点。

1.4 构建蛋白互作网络

把柴胡皂苷 d 和鼻咽癌的交集靶点输入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 中,筛选条件为物种选“human”,置信水平“得分>0.9”,保存结果并导入 Cytoscape 3.8.2 软件构建蛋白互作网络 (PPI) 网络;使用 CytoNCA 插件中中间度 (betweenness)、接近度 (closeness)、度 (degree) 值、特征向量 (eigenvector)、局部平均连通度 (LAC)、网络 (network) 的中位数筛选核心靶点,在 Cytoscape 3.8.2 软件对 PPI 网络图进行可视化。

1.5 基因本体 (GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书信号通路 (KEGG) 富集分析

使用 R 4.3.1 软件“ClusterProfiler”包对柴胡皂

苷 d 和鼻咽癌的交集靶点进行富集分析,以 $P < 0.05$ 为筛选条件进行 GO 富集分析和 KEGG 信号通路富集分析。预测柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌作用的生物过程以及信号通路。将排名前 10 位 GO 富集分析及排名前 30 位的 KEGG 富集分析结果使用 R4.3.1 软件“ggplot2”包输出为气泡图。用 Cytoscape 3.8.2 软件绘制“药物-疾病-靶点-通路”网络图。

1.6 柴胡皂苷 d 与治疗鼻咽癌核心靶点分子对接

以柴胡皂苷 d 活性成分为分析对象,与核心靶点进行分子对接。使用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获得柴胡皂苷 d 的二维结构,使用 Chem3D 软件转换为 3D 结构。从 PDB 数据库 (<https://www.pdb.org/>) 中下载核心靶点的 3D 结构,通过 PyMol2.5.7 去除配体和水分子。使用 AutoDockTools1.5.6 软件将柴胡皂苷 D 和核心靶点转换为 PDBQT 格式,同时获得活性口袋。使用 AutodockVina 软件进行柴胡皂苷 d 和核心靶点的分子对接,结合能 ≤ -5 kJ/mol 被用作有效分子结合的标准,最佳构象选用自由结合能数值最低的结合构象,使用 PyMol 2.5.7 进行可视化。

2 结果

2.1 获取柴胡皂苷 D 靶点

通过 SwissTargetPrediction 数据库、Stitch 数据库和 GeneCards 数据库检索,其中 SwissTargetPrediction 数据库中得到 100 个靶点,Stitch 数据库中得到 2 个靶点,GeneCards 数据库中得到 42 个靶点。对这 3 个数据库中的靶点取并集,并删除其中重复的靶点,共得到 140 个柴胡皂苷 d 潜在作用靶点,见图 1。

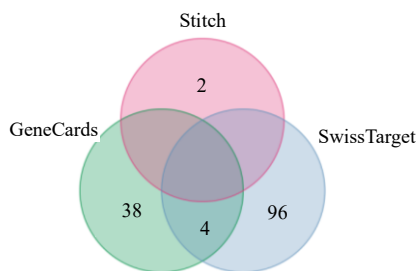


图 1 柴胡皂苷 d 靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of the target of saikosaponin d

2.2 获取鼻咽癌靶点

通过 Drugbank、GeneCards、TTD、Omim 和 Pharmgkb 数据库检索,其中 Drugbank 数据库中得到 1 个靶点,GeneCards 数据库中得到 2 740 个靶点,

TTD 数据库中得到 34 个靶点,Omim 数据库中得到 176 个靶点,Pharmgkb 数据库中得到 93 个靶点。对这 5 个数据库中的靶点取并集,并删除其中重复的靶点,共得到 2 854 个鼻咽癌疾病靶点,见图 2。

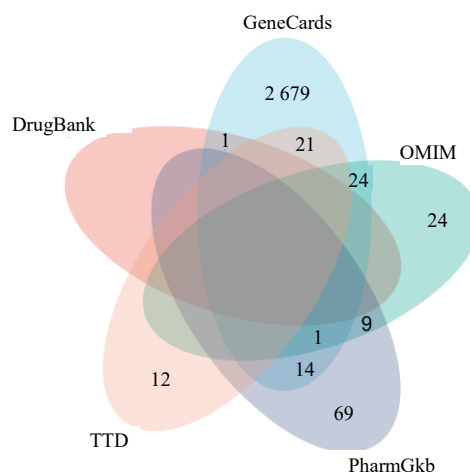


图 2 鼻咽癌靶点韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of nasopharyngeal carcinoma targets

2.3 获取柴胡皂苷 d 和鼻咽癌的交集靶点

使用 R4.3.1 软件“venn”包获取柴胡皂苷 d 和鼻咽癌的交集靶点,得到柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的 74 个潜在靶点韦恩图,见图 3。

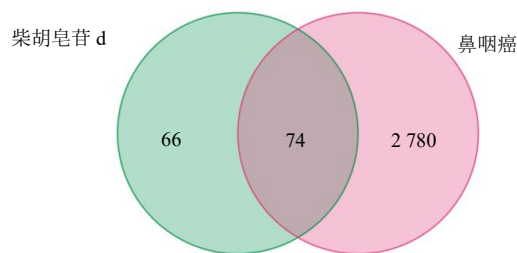


图 3 柴胡皂苷 d 与鼻咽癌交集靶点韦恩图

Fig. 3 Venn diagram of the intersection target of saikosaponin d and nasopharyngeal carcinoma

2.4 PPI 网络构建及核心靶点分析

利用 STRING 数据库对柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌疾病的 74 个潜在作用靶点进行处理,获得柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的互作关联图,其中节点数量为 68,边的数量为 148,平均节点度为 4.35,见图 4A。利用 Cytoscape 3.8.2 软件绘制柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌 PPI 网络图(图 4B)。利用 Cytoscap 软件插件模块中 CytoNCA 插件进行 2 次筛选以获得核心靶点。

第 1 次以 “betweenness>15.033 333 333 333 3 且 closeness>0.411 764 705 882 353 且 degree>4 且 eigenvector>0.069 796 144 962 310 8 且 LAC>2 且 network>3” 为筛选标准, 得到 16 个靶点, 见图 4C。第 2 次以 “betweenness>5.626 190 476 190 48 且 closeness>0.681 818 181 818 182 且 degree>8 且

eigenvector>0.249 105 863 273 144 且 LAC>4.625 且 network>5.809 523 809 523 81” 为筛选标准, 得到 5 个核心靶点, 分别为信号转导及转录激活因子 3 (STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、低氧诱导因子-1A (HIF-1A)、原癌基因 (MYC), 见图 4D。

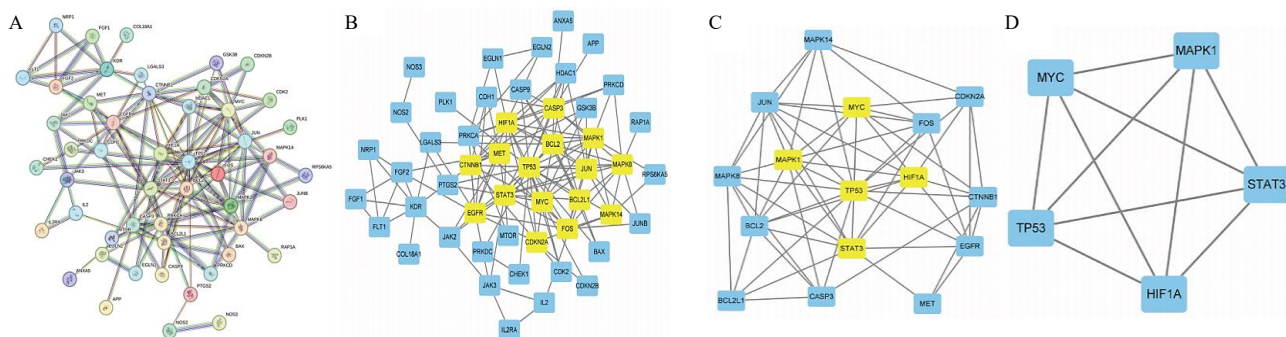


图 4 柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌互作关联图 (A)、柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌 PPI 网络图 (B)、第 1 次筛选得到的柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌 PPI 网络图 (C)、第 2 次筛选得到的柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的核心靶点 (D)

Fig. 4 Interaction association diagram of saikosaponin d in treatment of nasopharyngeal carcinoma (A), PPI network diagram of saikosaponin d in treatment of nasopharyngeal carcinoma (B), PPI network diagram of saikosaponin d in treatment of nasopharyngeal carcinoma obtained from the first screening (C), core target of saikosaponin d in treatment of nasopharyngeal carcinoma obtained from the second screening (D)

2.5 柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的交集靶点 GO 与 KEGG 信号通路分析

GO 富集分析结果显示与生物过程 (BP) 相关的条目有 1 956 个, 主要涉及骨髓细胞分化、腺体发育、上皮细胞增殖、细胞对化学应激的反应、神经元死亡等; 与细胞组分 (CC) 相关的条目有 29 个, 主要涉及薄膜筏、膜微区、谷氨酸能突触、RNA 聚合酶 II 转录调节复合物等; 与分子功能 (MF) 相关的条目有 88 个, 主要涉及蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸激酶活性、磷酸酶结合、DNA 结合转录因子结合等。按照 $P<0.05$, 前 10 位的通路进行可视化分析, 见图 5A。

KEGG 分析结果显示, 共得到 149 条信号通路, 主要涉及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、MAPK 信号通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、脂质与动脉粥样硬化、癌症中的微小 RNA、麻疹等。按照 $P<0.05$, 以前 30 位的通路进行可视化分析, 见图 5B。利用 Cytoscape 3.8.2 软件将关键靶点和前 30 位的 KEGG 信号通路进行可视化分析, 绘制 “柴胡皂苷 d - 鼻咽癌 - 靶点 - 通路” 网络图, 见图 5C。表明柴胡皂苷 d 多靶点、

多信号通路协同治疗鼻咽癌。

2.6 柴胡皂苷 d 与治疗鼻咽癌核心靶点分子对接

以柴胡皂苷 d 活性成分为分析对象, 与 STAT3、MAPK1、TP53、HIF-1A、MYC 5 个核心靶点进行分子对接。结合自由能越低, 配体与受体结合越强。对接结果显示, 柴胡皂苷 d 与靶点的结合能均小于 -7.7 kcal/mol ($1 \text{ kcal}=4.2 \text{ kJ}$), 对接结合能见表 1。使用 AutodockTools 软件导出的对接化合物, 使用 PyMOL 软件对化合物进行可视化, 见图 6。

3 讨论

本研究基于网络药理学, 对柴胡皂苷 d 及鼻咽癌的靶点进行筛选、完成了 PPI 网络分析、GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析、“柴胡皂苷 d - 鼻咽癌 - 靶点 - 通路” 分析和分子对接, 研究柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌作用机制。对数据库进行整合, 发现了柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的 74 个潜在作用靶点, 这表明柴胡皂苷 d 对鼻咽癌具有一定的抗癌作用。通过 Cytoscape 的拓扑分析显示, STAT3、MAPK1、TP53、HIF-1A、MYC 为柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的核心靶点。STAT 是细胞质转录因子的一个家族, STAT3 的过表达参与许多癌症相关的生物过程, 包

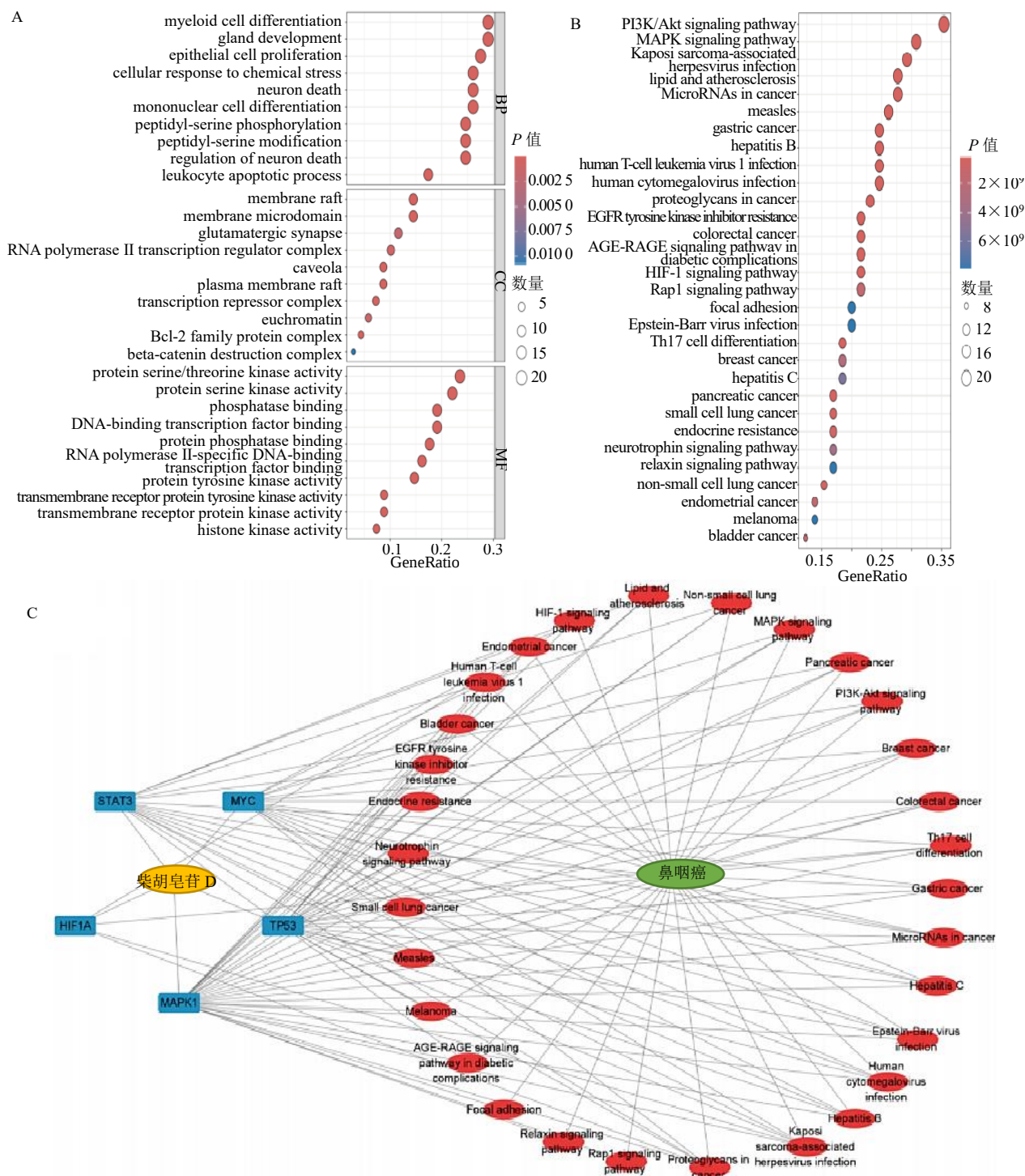


图 5 GO 富集分析 (A)、KEGG 信号通路富集分析 (B)、“柴胡皂苷 d - 鼻咽癌 - 靶点 - 通路”网络图 (C)

Fig. 5 GO enrichment analysis (A), KEGG signaling pathway enrichment analysis (B), “saikosaponin d-nasopharyngeal carcinoma-target-pathway” network diagram (C)

括细胞增殖、细胞存活、免疫逃逸、血管生成和转移^[25]。MAPK1 由人 MAPK1 基因编码，称为细胞外信号调节激酶，是 MAPK 家族的一员，是信号转导中的关键蛋白激酶，具有丝氨酸/苏氨酸激酶活

性，在多个生物过程中不可或缺^[26-28]。1 项研究报告，抑制 MAPK1 表达可以减弱 YAP 蛋白表达，进而调节 Hippo 通路，从而限制非小细胞肺癌细胞的迁移和侵袭^[29]。TP53 又称为 p53，通常被称为“基

表 1 柴胡皂苷 d 与核心靶点的对接结果

Table 1 Docking result of saikosaponin d with the core target

靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
STAT3	-9.3
MAPK1	-9.1
TP53	-8.7
HIF1A	-7.9
MYC	-7.7

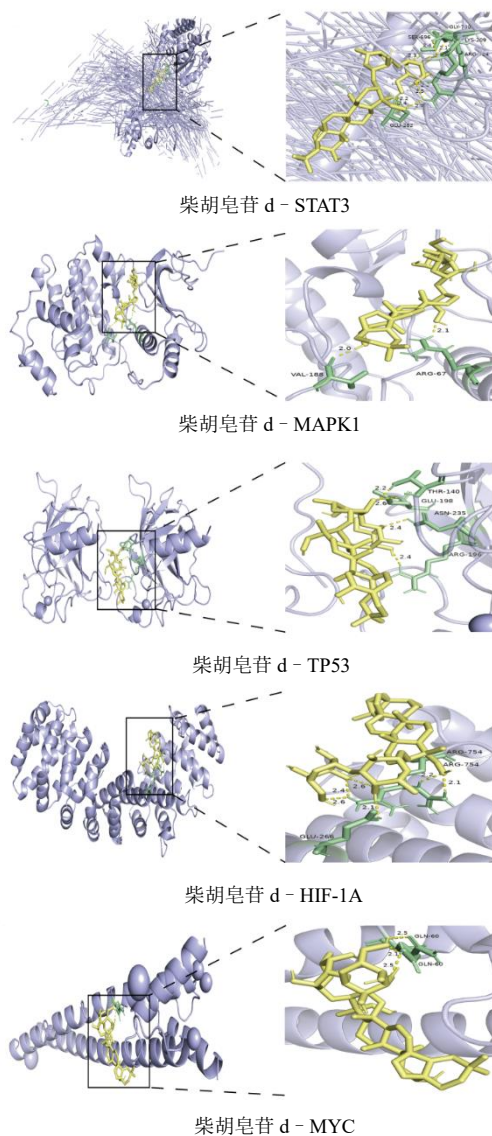


图 6 柴胡皂苷 d 与核心靶点的对接模式图

Fig. 6 Docking pattern diagram of saikosaponin d with core target

因组的守护者”，是细胞对压力反应的关键调节因子，TP53 除了其众所周知的维持基因组稳定性和诱导细胞凋亡的功能外，还协调了先天免疫和适应性免疫之间的复杂互动，这种参与有助于清除病原体、免疫监视和免疫原性细胞死亡^[30]。HIF-1 是一

种在缺氧条件下调节与氧气稳态相关的靶基因表达的转录因子，从而促进肿瘤的发展和进展，HIF-1A 介导不同的生物过程，包括肿瘤血管生成、转移、代谢和免疫逃逸，其过度表达与癌症患者的不良预后密切相关^[31]。MYC 是一个在细胞生长、增殖和分化等生理过程中起重要作用的转录因子，MYC 的异常表达具有致癌驱动潜力，并在大多数人类癌症中观察到^[32]。综上所述，5 个关键靶点通过参与细胞增殖、细胞凋亡、肿瘤血管生成、免疫反应等过程，从而抑制鼻咽癌细胞的增殖并促进细胞凋亡。

GO 功能富集分析显示，柴胡皂苷 d 可能在细胞质和细胞核等不同部位，参与进行结合反应，包含蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸激酶活性、磷酸酶结合、DNA 结合转录因子结合等结合反应。在骨髓细胞分化、腺体发育、上皮细胞增殖、细胞对化学应激的反应、神经元死亡等多个生物过程中发挥不同作用。以上结果显示，柴胡皂苷 d 主要通过调控结合反应及细胞内信号传导等抑制鼻咽癌。为进一步探讨柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的相互作用，进行 KEGG 富集分析。KEGG 富集分析结果显示，KEGG 主要涉及与疾病有关的信号通路有 PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染等信号通路。说明柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌可能是多靶点、多通路的过程。PI3K/Akt 信号通路对许多肿瘤特征至关重要，如细胞生长、代谢、基因组不稳定性、血管生成和炎症，可以单独或与其他许多重要信号通路联合发挥作用^[33-34]。1 项研究表明，PI3K/Akt 信号通路的异常激活与鼻咽癌的不良预后有关^[35]。

分子对接结果显示，柴胡皂苷 d 与 STAT3、MAPK1、TP53、HIF-1A、MYC 核心靶点的结合能均小于-7.7 kcal/mol，具有良好的对接活性，其中与 STAT3 的结合最好，与 MYC 结合最弱。这表明柴胡皂苷 d 与核心靶点的结合稳定，柴胡皂苷 d 可能是通过作用于核心靶点来调节信号通路来发挥治疗鼻咽癌的作用。

4 结论

本研究通过网络药理学与分子对接技术预测分析柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的作用机制，获得了 STAT3、MAPK1、TP53、HIF-1A、MYC 等柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的核心靶点。柴胡皂苷 d 可能通过作用于多个核心靶点干预 PI3K/Akt 信号通路、

MAPK 信号通路、卡波济氏肉瘤相关疱疹病毒感染、脂质与动脉粥样硬化、癌症中的微小 RNA 等多条信号通路发挥治疗鼻咽癌的作用。这为阐明柴胡皂苷 d 治疗鼻咽癌的作用机制提供了理论支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen Y P, Chan A T C, Le Q T, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] Suryani L, Lee H P Y, Teo W K, *et al.* Precision medicine for nasopharyngeal cancer-A review of current prognostic strategies [J]. *Cancers* (Basel), 2024, 16(5): 918.
- [4] Gu S M, Zheng Y Y, Chen C, *et al.* Research progress on the molecular mechanisms of saikosaponin D in various diseases (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2025, 55(3): 37.
- [5] Hill R A, Connolly J D. Triterpenoids [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25(4): 794-830.
- [6] He Y, Hu Z Y, Li A R, *et al.* Recent advances in biotransformation of saponins [J]. *Molecules*, 2019, 24(13): 2365.
- [7] Wang N, Li Q. Simultaneous extraction and analysis of seven major saikosaponins from *Bupleuri Radix* and the exploration of antioxidant activity and its mechanism [J]. *Molecules*, 2023, 28(15): 5872.
- [8] Li X Q, Song Y N, Wang S J, *et al.* Saikosaponins: A review of pharmacological effects [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20(5): 399-411.
- [9] Ahn S S, Yeo H, Jung E, *et al.* Saikosaponin A recovers impaired filaggrin levels in inflamed skin by downregulating the expression of FRA1 and c-Jun [J]. *Molecules*, 2024, 29(17): 4064.
- [10] Lee Y S, Mun J G, Park S Y, *et al.* Saikosaponin D inhibits lung metastasis of colorectal cancer cells by inducing autophagy and apoptosis [J]. *Nutrients*, 2024, 16(12): 1844.
- [11] Xu X S, Cui L H, Zhang L Q, *et al.* Saikosaponin d modulates the polarization of tumor-associated macrophages by deactivating the PI3K/AKT/mTOR pathway in murine models of pancreatic cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110579.
- [12] Duan Q, Wang M X, Cui Z T, *et al.* Saikosaponin D suppresses esophageal squamous cell carcinoma via the PI3K-AKT signaling pathway [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2025, 398(5): 6059-6070.
- [13] 潘静, 孙园园. 柴胡皂苷 D 抑制 PPA1 诱导弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞凋亡的研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2025, 37(4): 591-601.
- [14] 祖翡翠, 魏海霞, 韩春兰, 等. JAK2/STAT3 信号通路在柴胡皂苷 D 调控非小细胞肺癌 H460 细胞增殖、凋亡过程中的作用研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(5): 718-724.
- [15] 朱艳秋, 刘春宏, 钱薇, 等. 柴胡皂苷 D 对胃癌细胞糖酵解代谢及 YAP1/c-Myc 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(19): 4717-4722.
- [16] 冯杰鑫, 吴雄, 陈建辉, 等. 柴胡皂苷 D 通过下调 JAK2/STAT3 通路抑制乳腺癌细胞的增殖并促进其凋亡 [J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(9): 852-857.
- [17] Zhao L, Zhang H, Li N, *et al.* Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116306.
- [18] Liu Y S, Li X, Chen C, *et al.* Exploration of compatibility rules and discovery of active ingredients in TCM formulas by network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 572-588.
- [19] Zhang C X, Ji Z X, Xu N, *et al.* Integrating network pharmacology and experimental validation to decipher the pharmacological mechanism of DXKX in treating diabetic kidney injury [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 22319.
- [20] Zhu J, Zou Y X, Wu Y G, *et al.* Exploring the mechanism of action of honeybran-fried *Cimicifuga Rhizoma* in the treatment of IBS-D based on metabolomics and network pharmacology [J]. *Biomed Chromatogr*, 2025, 39(5): e70026.
- [21] Wang Y, Dai X, Zhu X H, *et al.* Integrating serum pharmacochimistry with network pharmacology to elucidate the mechanism of Wushen Decoction in the prevention and treatment of lower extremity erysipelas [J]. *Biomed Chromatogr*, 2025, 39(5): e70076.
- [22] Liang H G, Fang C F Qiu M. The multi-target mechanism of action of *Selaginella doederleinii* Hieron in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A network pharmacology and multi-omics analysis [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 159.
- [23] Zhao J, Han M J, Nie Q, *et al.* Network pharmacology combined with experimental analysis to explore the mechanism of the XinShuaiNing formula on heart failure [J]. *3 Biotech*, 2025, 15(5): 110.
- [24] 梁爽, 唐源, 兰天, 等. 基于网络药理学、分子对接及实验验证探讨雷公藤红素调控铁死亡抑制胃癌的作用机制 [J]. *中草药*, 2025, 56(7): 2385-2395.
- [25] Shi D D, Tao J J, Man S L, *et al.* Structure, function, signaling pathways and clinical therapeutics: The translational potential of STAT3 as a target for cancer therapy [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024,

- 1879(6): 189207.
- [26] Owaki H, Makar R, Boulton T G, *et al.* Extracellular signal-regulated kinases in T cells: Characterization of human ERK1 and ERK2 cDNAs [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 182(3): 1416-1422.
- [27] Upadhy D, Ogata M, Reneker L W. MAPK1 is required for establishing the pattern of cell proliferation and for cell survival during lens development [J]. *Development*, 2013, 140(7): 1573-1582.
- [28] Sun Y, Liu W Z, Liu T, *et al.* Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 600-604.
- [29] You B, Yang Y L, Xu Z D, *et al.* Inhibition of ERK1/2 down-regulates the Hippo/YAP signaling pathway in human NSCLC cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 4357-4368.
- [30] Wu H H, Leng S, Eisenstat D D, *et al.* Targeting p53 for immune modulation: Exploring its functions in tumor immunity and inflammation [J]. *Cancer Lett*, 2025, 617: 217614.
- [31] Pandey P, Lakhanpal S, Mahmood D, *et al.* Recent update of natural compounds as HIF-1 α inhibitors in colorectal carcinoma [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 2017-2034.
- [32] Benetatos L, Hatzimichael E, Kapsali E. Targeting the undruggable MYC in cancer: The rationale of using XPO1 inhibitors [J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 386.
- [33] Ediriweera M K, Tennekoon K H, Samarakoon S R. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 147-160.
- [34] Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu I I, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: From molecular landscape to clinical aspects [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 173.
- [35] Wang W Y, Wen Q Y, Xu L N, *et al.* Activation of Akt/mTOR pathway is associated with poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e106098.

[责任编辑 高源]