

# 基于网络药理学和分子对接探讨澳洲茄边碱治疗鼻咽癌的作用机制

甘榴仙<sup>1</sup>, 范 辉<sup>2</sup>, 黎 韬<sup>1</sup>, 岳家奎<sup>3\*</sup>

1. 桂林医科大学 药学院, 广西 桂林 541199

2. 桂林医科大学第二附属医院 耳鼻咽喉科, 广西 桂林 541199

3. 桂林医科大学第二附属医院 药学部, 广西 桂林 541199

**摘要:** **目的** 运用网络药理学和分子对接探讨澳洲茄边碱治疗鼻咽癌的潜在作用靶点以及可能存在的作用机制。**方法** 通过 BATMAN、CTD、Genecards、HERB、Swiss Target Prediciton、TCMSP 及 Pharm Mapper 数据库获取澳洲茄边碱潜在作用靶点, 利用 Drugbank、GeneCards、MalaCards、OMIM 及 OpenTarget 数据库筛选鼻咽癌相关靶点, 应用 R 语言软件筛选药物与疾病共同靶点, 应用 STRING\_v12.0 数据库、Cytoscape v3.10.0 软件构建澳洲茄边碱-鼻咽癌共同靶点的蛋白相互作用 (PPI) 网络; 基于 R4.4.3 软件用 clusterProfiler 包对澳洲茄边碱-鼻咽癌共同靶点进行基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析; 最后, 利用 CytoNCA、MCODE 插件及 CytoHubba 扩展程序计算节点得分, 获得核心靶点, 并通过 AutoDockTools\_1.5.7 软件进行分子对接验证。**结果** 网络药理学分析得到澳洲茄边碱-鼻咽癌共同靶点 121 个, 获得蛋白激酶 B1 (Akt1)、白蛋白 (ALB)、膜联蛋白 A5 (ANXA5)、B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl2)、BCL2 样 1 (Bcl2L1)、胱天蛋白酶-3 (CASP3)、胱天蛋白酶-9 (CASP9)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 等 29 个核心靶点; GO 显示澳洲茄边碱潜在靶点涉及最显著的生物过程 (BP) 为对脂多糖的反应和对细菌分子的反应, 分子功能 (MF) 包括内肽酶活性、羧酸结合和蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性, 细胞组分 (CC) 是富纤维蛋白-1 颗粒、细胞膜脂质筏和细胞膜微区等; KEGG 通路分析涉及肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、白细胞介素-17 (IL-17) 信号通路、p53 信号通路等; 分子对接结果显示, 澳洲茄边碱与核心靶点均具有较好的结合能力。**结论** 澳洲茄边碱可能通过与 Akt1、ALB 等多靶点结合及调控 TNF、MAPK 等多信号通路来参与鼻咽癌免疫调控、细胞凋亡与存活, 进而发挥抗鼻咽癌作用。

**关键词:** 澳洲茄边碱; 鼻咽癌; 网络药理学; 分子对接; 作用机制; 蛋白激酶 B1; 白蛋白; 膜联蛋白 A5; B 细胞淋巴瘤 2; 胱天蛋白酶-3; 基质金属蛋白酶 9; 信号转导和转录激活因子 3

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)09-2205-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.009

## Mechanisms of solamargine in the treatment of nasopharyngeal carcinoma based on network pharmacology and molecular docking

GAN Liuxian<sup>1</sup>, FAN Hui<sup>2</sup>, LI Tao<sup>1</sup>, YUE Jiakui<sup>3</sup>

1. Department of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199, China

2. Department of Otolaryngology, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541199, China

3. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541199, China

**Abstract: Objective** To investigate the potential therapeutic targets and mechanisms of solamargine in the treatment of nasopharyngeal carcinoma based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** Potential targets of solamargine were collected from BATMAN, CTD, GeneCards, HERB, SwissTargetPrediction, TCMSP, and PharmMapper databases. NPC-related targets were retrieved from DrugBank, GeneCards, MalaCards, OMIM, and OpenTarget databases. Common targets between solamargine and NPC were identified using R software. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed with STRING\_v12.0 database and Cytoscape v3.10.0. Gene Ontology (GO) and KEGG pathway enrichment analyses were performed

收稿日期: 2025-07-07

基金项目: 北京医学奖励基金会课题研究项目 (YXJL-2024-1324-0383); 广西药学会医院药学科研项目 (GXYYH1-202206)

作者简介: 甘榴仙, 女, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: 2595697882@qq.com

\*通信作者: 岳家奎, 男, 副主任药师, 主要研究方向为抗肿瘤药物临床应用。E-mail: 124921432@qq.com

using clusterProfiler packages in Rv4.4.3. Finally, core targets were identified by calculating node scores using the CytoNCA and MCODE plugins, along with the CytoHubba extension, followed by molecular docking validation performed with AutoDockTools\_1.5.7 software. **Results** Common targets (121) of solamargine-nasopharyngeal carcinoma were obtained by network pharmacology analysis. There are 29 core targets such as Akt1, ALB, ANXA5, Bcl2, Bcl2L1, CASP3, CASP9, MMP9, STAT3 were identified. GO showed that the most significant BP involved in the potential targets of solamargine were response to lipopolysaccharide and response to molecule of bacterial origin, MF included endopeptidase activity, carboxylic acid binding and protein serine/threonine kinase activity, CC were ficolin-1-rich granule, membrane raft and membrane microdomain. KEGG pathway analysis involved TNF signaling pathway, MAPK signaling pathway, IL-17 signaling pathway and p53 signaling pathway, etc. The molecular docking results demonstrated that solamargine had the ability to bind to the core target. **Conclusion** Solamargine may participate in the immune regulation, apoptosis and survival of nasopharyngeal carcinoma by binding to multiple targets such as Akt1 and ALB and regulating multiple signaling pathways such as TNF and MAPK, thereby exerting an anti-nasopharyngeal carcinoma effect.

**Key words:** solamargine; nasopharyngeal carcinoma; network pharmacology; molecular docking; mechanism; Akt1; ALB; ANXA5; Bcl2; CASP3; MMP9; STAT3

鼻咽癌是一种常见的头颈部恶性肿瘤，尤其在中国南部地区发病率较高<sup>[1]</sup>。目前，放化疗是治疗鼻咽癌的主要手段<sup>[2]</sup>，但耐药性、肝毒性及治疗后复发的问题仍然是鼻咽癌患者所面临的重要挑战<sup>[3-5]</sup>。因此，寻找治疗鼻咽癌的新药物和作用机制具有迫切性。澳洲茄边碱是从茄科植物龙葵 *Solanum nigrum* Linn. 中提取的一种有效的中药单体成分<sup>[6]</sup>。澳洲茄边碱具有良好的抗肿瘤活性，可以通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤迁移和侵袭、增强化疗药物的敏感性、调节信号通路和基因表达等作用机制来发挥抗肿瘤作用，对包括鼻咽癌在内的多种常见肿瘤具有明显的抑制作用<sup>[7]</sup>。然而，澳洲茄边碱治疗鼻咽癌中的作用靶点及机制目前尚未明晰。基于此，本研究通过网络药理学和分子对接方法探讨澳洲茄边碱治疗鼻咽癌的潜在作用靶点及作用机制，为其临床治疗提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 筛选药物和疾病靶点预测

**1.1.1 澳洲茄边碱靶点预测** 以“solamargine”为关键词在 PubChem 网站搜索其 2D 结构并保存为 SDF 格式；以“solamargine”为关键词或以其 2D 结构在 Swiss Target Prediction 数据库、PharmMapper 数据库、BATMAN-TCM 2.0 数据库、HERB 2.0 数据库、GeneCards 数据库、CTD 数据库及 TCMSP 数据库分别筛选药物的作用靶点，将上述数据库收集的靶点运用 R 语言合并后删除重复项，获得澳洲茄边碱的预测靶点。

**1.1.2 鼻咽癌靶点预测** 以“nasopharyngeal carcinoma”为关键词，分别在 DrugBank 数据库、

GeneCards 数据库、OMIM 数据库、MalaCards 数据库和 OpenTarget 数据库筛选鼻咽癌靶点，将上述数据库收集的靶点运用 R 语言合并后删除重复项，获得鼻咽癌预测靶点。

### 1.2 药物-疾病交集靶点分析

**1.2.1 绘制药物-疾病交集靶点 Venn 图** 基于 R4.4.3 软件用 VennDiagram 包将疾病靶点数据集与药物靶点数据集进一步取交集，筛选获得药物-疾病靶点，绘制 Venn 图。

**1.2.2 构建交集靶点蛋白质相互作用 (PPI) 网络** 将得到的澳洲茄边碱-鼻咽癌交集靶点输入至 STRING\_v12.0 数据库，将物种设置为“Homo sapiens”，并设置最低交互分数为 0.4，其余默认筛选标准，删除游离节点。将获取的靶点相互作用网络关系数据导入 Cytoscape\_v3.10.0 软件，绘制 PPI 网络。

**1.2.3 交集靶点进行基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析** 基于 R4.4.3 软件用 clusterProfiler 包对交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。

### 1.3 核心靶点分析

**1.3.1 筛选核心靶点** 将澳洲茄边碱-鼻咽癌交集靶点的 PPI 网络导入 Cytoscape\_v3.10.0，分别通过 MCODE 模块默认参数的基因簇分析、CytoNCA 插件的网络拓扑结构分析（以介数中心性、接近中心度、度、特征向量等进行排序）及 Cyto Hubba 扩展程序 MCC 算法计算 TOP50 节点得分筛选核心靶点。基于 R4.4.3 软件用 VennDiagram 包将不同方法获取的核心靶点数据集进一步取交集，筛选获得最终核心靶点，绘制 Venn 图。

**1.3.2 核心靶点 PPI 网络** 将得到核心靶点输入至

STRING\_v12.0 数据库, 将物种设置为“Homo sapiens”, 并设置最低交互分数为 0.4, 将获取的靶点相互作用网络关系数据导入 Cytoscape\_v3.10.0 软件, 绘制 PPI 网络。

**1.3.3 构建药物和疾病-靶点-通路网络图** 应用 Cytoscape\_v3.10.0 软件, 通过做网络图的方式将药物、疾病、靶点和通路间联系展示出来, 以系统分析澳洲茄边碱治疗鼻咽癌的潜在作用靶点和通路。

## 1.4 分子对接

基于核心靶点 PPI 网络分析, 选取排名前 9 的核心靶点, 并以澳洲茄边碱作为配体分子开展分子对接研究。从 PubChem 数据库下载上述 9 种核心活性成分的二维 (2D) 化学结构, 使用 ChemBio3D 软件对 2D 结构进行能量最小化优化, 并转换为分子对接兼容的 mol2 格式。通过 PDB 数据库获取目标蛋白的三维 (3D) 晶体结构, 保存为 pdb 格式, 通过 PyMOL 软件对蛋白受体进行去水去配体的预处理。利用 AutoDockTools\_1.5.7 软件将蛋白受体和活性成分的配体进行分子对接, 并计算每对的结合能, 对接完成后, 并使用 PyMOL 对结果进行可视化。

## 2 结果

### 2.1 药物和疾病靶点预测

分别在 BATMAN-TCM 2.0、CTD、GeneCards、HERB 2.0、Swiss Target Prediction、Pharm Mapper、TCMSP 数据库获得澳洲茄边碱靶点 7、11、17、5、14、246、0 个。分别在 DrugBank 数据库、GeneCards 数据库、OMIM 数据库、MalaCards 数据库、OpenTarget 数据库获得鼻咽癌靶点 1、2 880、2、187、585 个。利用 R 语言将不同数据库收集的澳洲茄边碱、鼻咽癌靶点分别合并后删除重复项, 获得 274 个澳洲茄边碱、3 200 个鼻咽癌可能的作用靶点。

### 2.2 药物-疾病交集靶点

**2.2.1 绘制药物-疾病交集靶点 Venn 图** 基于 R4.4.3 软件用 VennDiagram 包将 3 200 个鼻咽癌靶点与 274 个澳洲茄边碱靶点取交集获得交集靶点 121 个, 即为澳洲茄边碱抗鼻咽癌的潜在靶点, 见图 1。

**2.2.2 构建交集靶点 PPI 网络** 将澳洲茄边碱抗鼻咽癌的潜在靶点导入 STRING\_v12.0 数据库, 所得靶点相互作用网络关系数据导入 Cytoscape\_v3.10.0 软件, 可视化交集靶点 PPI 络图, 共有 117 个节点 (靶点) 通过 1 614 条边发挥作用, 见图 2。

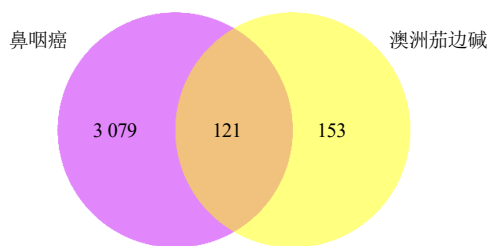


图 1 澳洲茄边碱靶点与鼻咽癌靶点的 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of targets of nasopharyngeal carcinoma and solamargine

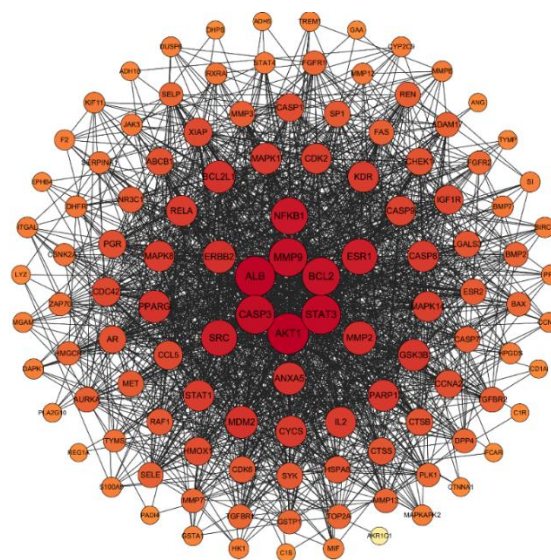


图 2 澳洲茄边碱治疗鼻咽癌交集靶点 PPI 网络分析图

Fig. 2 PPI network analysis of intersecting targets for solamargine in treatment of nasopharyngeal carcinoma

**2.2.3 交集靶点的 GO、KEGG 富集分析** 将澳洲茄边碱-鼻咽癌共同靶点经 R 语言运行后进行 GO 分析, 包括生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 和分子功能 (MF)。GO 结果显示, 共富集 3 706 条 GO、230 条 CC 和 449 条 MF。根据  $P$  值大小排序, 将每前 10 个条目进行数据可视化处理形成条形图, 见图 3。其中潜在靶点涉及最显著的 BP 是响应对脂多糖的反应和对细菌分子的反应; MF 包括内肽酶活性、羧酸结合和蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性; CC 是富纤维蛋白-1 颗粒、细胞膜脂质筏和细胞膜微区。

将澳洲茄边碱-鼻咽癌共同靶点经 R 语言运行后进行 KEGG 富集通路分析, 共得到 249 个信号通路, 检出显著性条目 170 个 ( $P < 0.05$ ), 其中肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、白细胞介素-17 (IL-17) 信

号通路、p53 信号通路,表明澳洲茄边碱可能通过这些信号通路发挥抑制鼻咽癌的作用。根据  $P$  值,将排名前 30 的结果形成 KEGG 功能富集的条形图,见图 4。

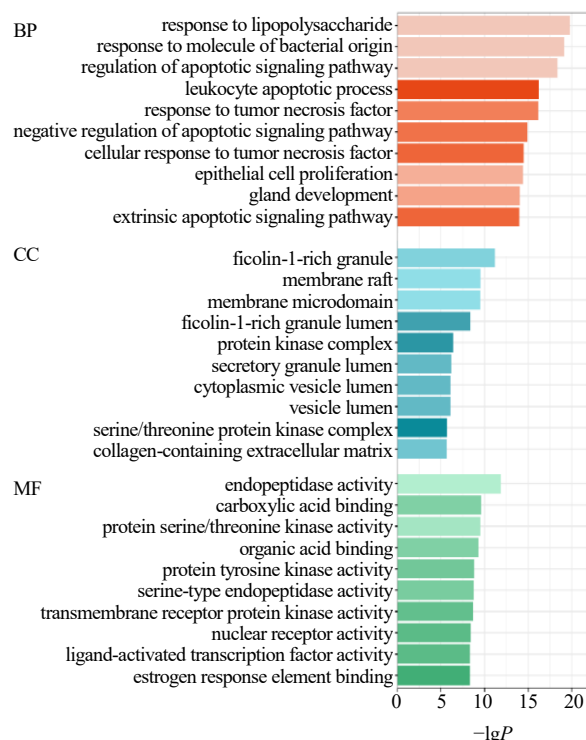


图 3 澳洲茄边碱 - 鼻咽癌靶点的 GO 富集分析

Fig. 3 GO enrichment analysis of solamargine targets in nasopharyngeal carcinoma

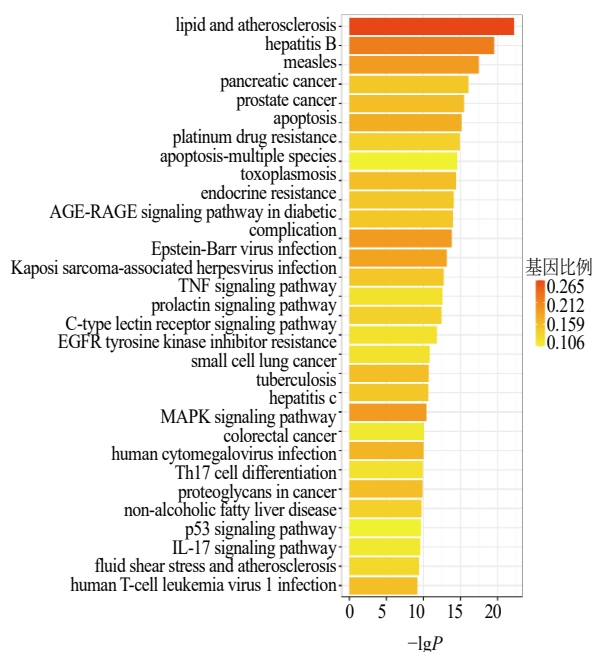


图 4 澳洲茄边碱 - 鼻咽癌靶点的 KEGG 富集分析

Fig. 4 KEGG enrichment analysis of solamargine targets in nasopharyngeal carcinoma

## 2.3 核心靶点

**2.3.1 筛选核心靶点** 使用 MCODE 模块的基因簇分析、Cyto NCA 插件的网络拓扑结构分析及 Cyto Hubba 扩展程序 MCC 算法计算节点得分筛选核心靶点分别有 37、32、50 个。基于 R4.4.3 软件用 VennDiagram 包将不同方法获取的核心靶点数据集进一步取交集,绘制 Venn 图,最终筛选获得 29 个核心靶点,见图 5。

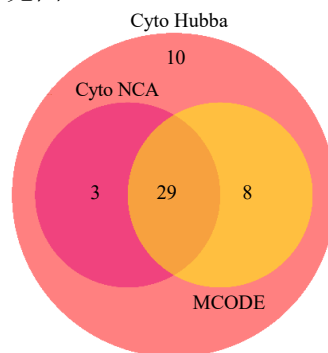


图 5 不同方法获取核心靶点的 Venn 图

Fig. 5 Venn diagram of core targets identified by different methods

**2.3.2 构建核心靶点 PPI 网络** 将核心靶点导入 STRING\_v12.0 数据库,所得靶点相互作用网络关系数据导入 Cytoscape\_v3.10.0 软件,构建核心靶点 PPI 网络,共有蛋白激酶 B1 (Akt1)、白蛋白 (ALB)、膜联蛋白 A5 (ANXA5)、B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2)、Bcl-2 样 1 (Bcl-2L1)、胱天蛋白酶-3 (CASP3)、胱天蛋白酶-9 (CASP9)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 等 29 个节点 (靶点) 通过 381 条边发挥作用,见图 6。

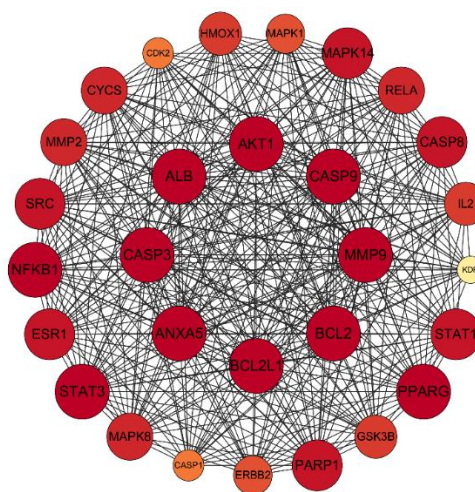


图 6 核心靶点 PPI 网络分析图

Fig. 6 PPI network analysis of core targets

**2.3.3 构建药物和疾病 - 靶点 - 通路网络图** 构建澳洲茄边碱、鼻咽癌、靶点和通路联系网络图，见图 7。通过通路基因参与数、*P* 值及富集因子分析，前 20 通路相关基因靶点见表 1。

**2.4 分子对接**

基于核心靶点 PPI 网络分析，选取排名前 9 的核心靶点，即 Akt1、ALB、ANXA5、Bcl-2、Bcl-2L1、CASP3、CASP9、MMP9、STAT3 分别和澳洲茄边碱进行分子对接。结果显示对接结合能均小于 0 kcal/mol (1 cal=4.2 J)，其中 ALB、Bcl-2L1 与澳洲茄边碱的对接结合能小于-5 kcal/mol。各核心靶点与澳洲茄边碱配体的对接结合能见表 2。最后，利用 AutoDockTools\_1.5.7 软件导出的对接化合物结果导入 Pymol 中，利用 Pymol 对化合物进行可视化展示，见图 8。

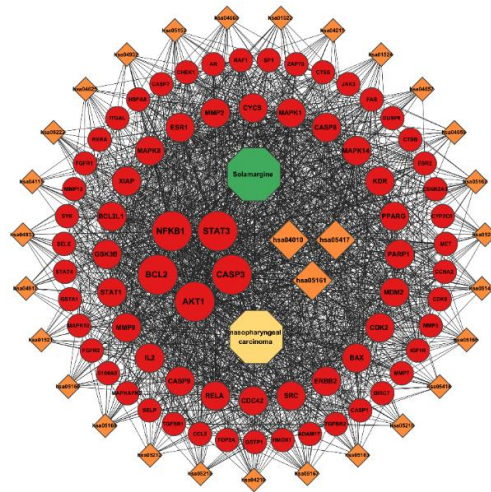


图 7 澳洲茄边碱、鼻咽癌、靶点和通路联系网络图  
Fig. 7 Network diagram linking solamargine, nasopharyngeal carcinoma, targets and pathways

表 1 澳洲茄边碱与鼻咽癌的共同（前 20 条）靶点通路富集结果

| Table1 Common targets and top 20 pathway enrichment results of solamargine and nasopharyngeal carcinoma |                           |                        |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 通路 ID                                                                                                   | 通路                        | <i>P</i> 值             | 基因数目 | 基因名称                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| hsa05417                                                                                                | lipid and atherosclerosis | $5.51 \times 10^{-23}$ | 30   | <i>Akt1</i> 、 <i>Bax</i> 、 <i>Bcl-2</i> 、 <i>Bcl-2L1</i> 、 <i>CASP1</i> 、 <i>CASP3</i> 、 <i>CASP7</i> 、 <i>CASP8</i> 、 <i>CASP9</i> 、 <i>CCL5</i> 、 <i>CDC42</i> 、 <i>CYCS</i> 、 <i>CYP2C9</i> 、 <i>FAS</i> 、 <i>GSK3B</i> 、 <i>HSPA8</i> 、 <i>MAPK1</i> 、 <i>MAPK10</i> 、 <i>MAPK14</i> 、 <i>MAPK8</i> 、 <i>MMP3</i> 、 <i>MMP9</i> 、 <i>NFKB1</i> 、 <i>PPARG</i> 、 <i>RELA</i> 、 <i>RXRA</i> 、 <i>SELE</i> 、 <i>SELP</i> 、 <i>SRC</i> 、 <i>STAT3</i> |
| hsa05161                                                                                                | hepatitis B               | $2.96 \times 10^{-20}$ | 25   | <i>Akt1</i> 、 <i>Bax</i> 、 <i>Bcl-2</i> 、 <i>CASP3</i> 、 <i>CASP8</i> 、 <i>CASP9</i> 、 <i>CCNA2</i> 、 <i>CDK2</i> 、 <i>CYCS</i> 、 <i>FAS</i> 、 <i>JAK3</i> 、 <i>MAPK1</i> 、 <i>MAPK10</i> 、 <i>MAPK14</i> 、 <i>MAPK8</i> 、 <i>MMP9</i> 、 <i>NFKB1</i> 、 <i>RAF1</i> 、 <i>RELA</i> 、 <i>SRC</i> 、 <i>STAT1</i> 、 <i>STAT3</i> 、 <i>STAT4</i> 、 <i>TGFBR1</i> 、 <i>TGFBR2</i>                                                                           |
| hsa05162                                                                                                | measles                   | $3.46 \times 10^{-18}$ | 22   | <i>Akt1</i> 、 <i>Bax</i> 、 <i>Bcl-2</i> 、 <i>Bcl-2L1</i> 、 <i>CASP3</i> 、 <i>CASP8</i> 、 <i>CASP9</i> 、 <i>CDK2</i> 、 <i>CDK6</i> 、 <i>CSNK2A1</i> 、 <i>CYCS</i> 、 <i>FAS</i> 、 <i>GSK3B</i> 、 <i>HSPA8</i> 、 <i>IL2</i> 、 <i>JAK3</i> 、 <i>MAPK10</i> 、 <i>MAPK8</i> 、 <i>NFKB1</i> 、 <i>RELA</i> 、 <i>STAT1</i> 、 <i>STAT3</i>                                                                                                                      |
| hsa05212                                                                                                | pancreatic cancer         | $8.52 \times 10^{-17}$ | 17   | <i>Akt1</i> 、 <i>Bax</i> 、 <i>Bcl-2L1</i> 、 <i>CASP9</i> 、 <i>CDC42</i> 、 <i>CDK6</i> 、 <i>ERBB2</i> 、 <i>MAPK1</i> 、 <i>MAPK10</i> 、 <i>MAPK8</i> 、 <i>NFKB1</i> 、 <i>RAF1</i> 、 <i>RELA</i> 、 <i>STAT1</i> 、 <i>STAT3</i> 、 <i>TGFBR1</i> 、 <i>TGFBR2</i>                                                                                                                                                                                           |
| hsa05215                                                                                                | prostate cancer           | $3.27 \times 10^{-16}$ | 18   | <i>Akt1</i> 、 <i>AR</i> 、 <i>Bcl-2</i> 、 <i>CASP9</i> 、 <i>CDK2</i> 、 <i>ERBB2</i> 、 <i>FGFR1</i> 、 <i>FGFR2</i> 、 <i>GSK3B</i> 、 <i>GSTP1</i> 、 <i>IGF1R</i> 、 <i>MAPK1</i> 、 <i>MDM2</i> 、 <i>MMP3</i> 、 <i>MMP9</i> 、 <i>NFKB1</i> 、 <i>RAF1</i> 、 <i>RELA</i>                                                                                                                                                                                     |
| hsa04210                                                                                                | apoptosis                 | $6.94 \times 10^{-16}$ | 20   | <i>Akt1</i> 、 <i>Bax</i> 、 <i>Bcl-2</i> 、 <i>BCL2L1</i> 、 <i>CASP3</i> 、 <i>CASP7</i> 、 <i>CASP8</i> 、 <i>CASP9</i> 、 <i>CTSB</i> 、 <i>CTSS</i> 、 <i>CYCS</i> 、 <i>FAS</i> 、 <i>MAPK1</i> 、 <i>MAPK10</i> 、 <i>MAPK8</i> 、 <i>NFKB1</i> 、 <i>PARP1</i> 、 <i>RAF1</i> 、 <i>RELA</i> 、 <i>XIAP</i>                                                                                                                                                      |
| hsa01524                                                                                                | platinum drug resistance  | $1.32 \times 10^{-15}$ | 16   | <i>Akt1</i> 、 <i>Bax</i> 、 <i>Bcl-2</i> 、 <i>Bcl-2L1</i> 、 <i>CASP3</i> 、 <i>CASP8</i> 、 <i>CASP9</i> 、 <i>CYCS</i> 、 <i>ERBB2</i> 、 <i>FAS</i> 、 <i>GSTA1</i> 、 <i>GSTP1</i> 、 <i>MAPK1</i> 、 <i>MDM2</i> 、 <i>TOP2A</i> 、 <i>XIAP</i>                                                                                                                                                                                                               |

表 1 (续)

| 通路 ID    | 通路                                                   | P 值                    | 基因数目 | 基因名称                                                                                                                                                |
|----------|------------------------------------------------------|------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| hsa01524 | platinum drug resistance                             | $1.32 \times 10^{-15}$ | 16   | <i>AKT1, BAX, BCL2, BCL2L1, CASP3, CASP8, CASP9, CYCS, ERBB2, FAS, GSTA1, GSTP1, MAPK1, MDM2, TOP2A, XIAP</i>                                       |
| hsa04215 | apoptosis-multiple species                           | $2.85 \times 10^{-15}$ | 12   | <i>BAX, BCL2, BCL2L1, BIRC7, CASP3, CASP7, CASP8, CASP9, CYCS, MAPK10, MAPK8, XIAP</i>                                                              |
| hsa05145 | toxoplasmosis                                        | $3.88 \times 10^{-15}$ | 18   | <i>AKT1, BCL2, BCL2L1, BIRC7, CASP3, CASP8, CASP9, CYCS, HSPA8, MAPK1, MAPK10, MAPK14, MAPK8, NFKB1, RELA, STAT1, STAT3, XIAP</i>                   |
| hsa01522 | endocrine resistance                                 | $7.57 \times 10^{-15}$ | 17   | <i>AKT1, BAX, BCL2, ERBB2, ESR1, ESR2, IGF1R, MAPK1, MAPK10, MAPK14, MAPK8, MDM2, MMP2, MMP9, RAF1, SP1, SRC</i>                                    |
| hsa04933 | AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications | $1.07 \times 10^{-14}$ | 17   | <i>AKT1, BAX, BCL2, CASP3, CDC42, MAPK1, MAPK10, MAPK14, MAPK8, MMP2, NFKB1, RELA, SELE, STAT1, STAT3, TGFBR1, TGFBR2</i>                           |
| hsa05169 | Epstein-Barr virus infection                         | $1.46 \times 10^{-14}$ | 22   | <i>AKT1, BAX, BCL2, CASP3, CASP8, CASP9, CCNA2, CDK2, CDK6, CYCS, FAS, ITGAL, JAK3, MAPK10, MAPK14, MAPK8, MDM2, NFKB1, RELA, STAT1, STAT3, SYK</i> |
| hsa05167 | Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection      | $7.09 \times 10^{-14}$ | 21   | <i>AKT1, BAX, CASP3, CASP8, CASP9, CDK6, CYCS, FAS, GSK3B, MAPK1, MAPK10, MAPK14, MAPK8, MAPKAPK2, NFKB1, RAF1, RELA, SRC, STAT1, STAT3, SYK</i>    |
| hsa04668 | TNF signaling pathway                                | $1.80 \times 10^{-13}$ | 17   | <i>ADAM17, AKT1, CASP3, CASP7, CASP8, CCL5, FAS, MAPK1, MAPK10, MAPK14, MAPK8, MMP3, MMP9, NFKB1, RELA, SELE, XIAP</i>                              |
| hsa04917 | prolactin signaling pathway                          | $2.82 \times 10^{-13}$ | 14   | <i>AKT1, ESR1, ESR2, GSK3B, MAPK1, MAPK10, MAPK14, MAPK8, NFKB1, RAF1, RELA, SRC, STAT1, STAT3</i>                                                  |
| hsa04625 | C-type lectin receptor signaling pathway             | $3.48 \times 10^{-13}$ | 16   | <i>AKT1, CASP1, CASP8, IL2, MAPK1, MAPK10, MAPK14, MAPK8, MAPKAPK2, MDM2, NFKB1, RAF1, RELA, SRC, STAT1, SYK</i>                                    |
| hsa01521 | EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance            | $1.60 \times 10^{-12}$ | 14   | <i>AKT1, BAX, BCL2, BCL2L1, ERBB2, FGFR2, GSK3B, IGF1R, KDR, MAPK1, MET, RAF1, SRC, STAT3</i>                                                       |
| hsa05222 | small cell lung cancer                               | $1.37 \times 10^{-11}$ | 14   | <i>AKT1, BAX, BCL2, BCL2L1, BIRC7, CASP3, CASP9, CDK2, CDK6, CYCS, NFKB1, RELA, RXRA, XIAP</i>                                                      |
| hsa05152 | tuberculosis                                         | $2.03 \times 10^{-11}$ | 18   | <i>AKT1, BAX, BCL2, CASP3, CASP8, CASP9, CTSS, CYCS, MAPK1, MAPK10, MAPK14, MAPK8, NFKB1, RAF1, RELA, SRC, STAT1, SYK</i>                           |
| hsa05160 | hepatitis C                                          | $2.21 \times 10^{-11}$ | 17   | <i>AKT1, BAX, CASP3, CASP8, CASP9, CDK2, CDK6, CYCS, FAS, GSK3B, MAPK1, NFKB1, RAF1, RELA, RXRA, STAT1, STAT3</i>                                   |
| hsa05169 | Epstein-Barr virus infection                         | $1.46 \times 10^{-14}$ | 22   | <i>AKT1, BAX, BCL2, CASP3, CASP8, CASP9, CCNA2, CDK2, CDK6, CYCS, FAS, ITGAL, JAK3, MAPK10, MAPK14, MAPK8, MDM2, NFKB1, RELA, STAT1, STAT3, SYK</i> |

表 2 澳洲茄边碱 - 核心靶点的分子对接结果

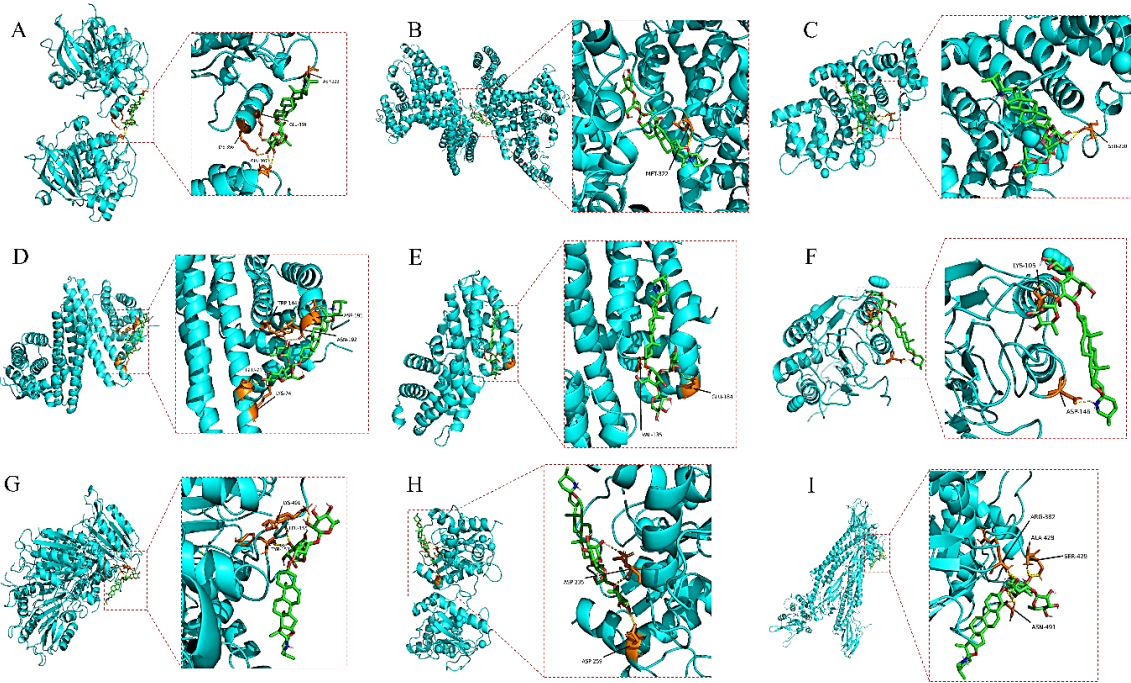
Table 2 Molecular docking results of solamargine-core targets

| 序号 | 基因名称           | PDB ID | 结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> ) |
|----|----------------|--------|-------------------------------|
| 1  | <i>Akt1</i>    | 3ocb   | -4.62                         |
| 2  | <i>ALB</i>     | 6zl1   | -10.31                        |
| 3  | <i>ANXA5</i>   | 8h9z   | -3.77                         |
| 4  | <i>Bcl-2</i>   | 5jsn   | -2.67                         |
| 5  | <i>Bcl-2L1</i> | 3pl7   | -5.57                         |
| 6  | <i>CASP3</i>   | 6bdv   | -3.21                         |
| 7  | <i>CASP9</i>   | 1jxq   | -2.31                         |
| 8  | <i>MMP9</i>    | 8k5v   | -4.91                         |
| 9  | <i>STAT3</i>   | 6tlc   | -4.83                         |

3 讨论

在中医学领域，鼻咽癌的临床表现可归属于“失荣”“鼻渊”“真头痛”“上石疽”“控脑砂”等范畴<sup>[7-8]</sup>，历代医家对鼻咽癌的治疗有“药石无功，针灸难效，万死一生，害人甚速”的论断，突显鼻咽癌治疗的复杂性和艰巨性，同时强调据症辨证治疗，如热毒壅盛乃清热解毒、散瘀消肿，气血凝聚乃行气活血、消瘀散结等。

龙葵是我国一味传统中药，首次记载于唐代甄权的《药性论》<sup>[9]</sup>，载其“苦寒，可清热解毒，化痰止咳。主咽喉肿痛，疔疮，咳嗽痰喘，明目”。在《太平圣惠方》<sup>[10]</sup>、《圣济总录》<sup>[11]</sup>、《救荒本草》<sup>[12]</sup>、《本草纲目》<sup>[13]</sup>等经典古籍中，也均有龙葵治疗各种



A-AKT1-澳洲茄边碱; B-ALB-澳洲茄边碱; C-ANXA5-澳洲茄边碱; D-BCL2-澳洲茄边碱; E-BCL2L1-澳洲茄边碱; F-CASP3-澳洲茄边碱; G-CASP9-澳洲茄边碱; H-MMP9-澳洲茄边碱; I-STAT3-澳洲茄边碱。  
A-AKT1-solamargine; B-ALB-solamargine; C-ANXA5-solamargine; D-BCL2-solamargine; E-BCL2L1-solamargine; F-CASP3-solamargine; G-CASP9-solamargine; H-MMP9-solamargine; I-STAT3-solamargine.

图 8 澳洲茄边碱 - 核心靶点的分子对接结果

Fig. 8 Molecular docking results of solamargine-core targets

疮痍肿毒的详细论述。在近现代，龙葵抗肿瘤的功效逐渐被发现，如《中国中医秘方大全》收录的白英清喉汤适用于喉癌热毒壅盛者，有清热解毒的功效<sup>[14]</sup>。多项药理学研究表明龙葵富含澳洲茄边碱，通过澳洲茄边碱改变肿瘤微环境、阻断上皮间质转化过程、调控非编码 RNA 来抑制肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭能力，在鼻咽癌等肿瘤中发挥良好的抗

肿瘤作用<sup>[15-17]</sup>。然而，目前为止，关于龙葵生物碱中的澳洲茄边碱抗鼻咽癌的物质基础及更深入、确切的作用机制，仍有待进一步深入挖掘和探究。

网络药理学作为一种集生物信息学、网络生物学和传统药理学等多学科于一体的综合性研究方法，其以揭示药物之间的结构和功能相似性为基础，从系统层面上研究中药的活性成分和作用机制<sup>[18]</sup>。

基于此,本研究利用网络药理学和分子对接的方法,对龙葵单体澳洲茄边碱潜在的作用靶点进行预测,为后续深入开展其药理机制研究提供科学、可靠的指导依据。

本研究通过相关数据库筛选,共获得 121 个可用于治疗鼻咽癌的潜在靶点,将这 121 个交集靶点导入 STRING 数据库进行分析,通过 MCODE 模块的基因簇分析、CytoNCA 插件的网络拓扑结构分析,同时运用 Cyto Hubba 扩展程序 MCC 算法计算节点得分,最终筛选澳洲茄边碱治疗鼻咽癌的核心靶点,主要包括 Akt1、STAT3、Bcl-2、Bcl-2L1、CASP3、CASP9、MMP9、ALB、ANXA5 等。

Akt1 作为重要的信号分子,通过调控细胞存活与代谢参与疾病进程。研究发现<sup>[19-21]</sup>,在乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等多种实体瘤中,Akt1 的突变或拷贝数扩增导致其异常激活,使其成为这些肿瘤潜在的治疗靶点。STAT3 是一种多功能的致癌转录因子,在癌症的发展过程中,其能驱动细胞异常增殖与迁移、增强免疫抵抗能力、降低辐射敏感性并诱导治疗抵抗、重塑肿瘤微环境(如促进免疫抑制性细胞浸润及血管生成)等<sup>[22]</sup>,在癌症治疗中发挥作用。由此可见,AKT1 与 STAT3 在信号网络中的调控地位,有可能成为跨癌种干预的关键靶点。

Bcl-2、Bcl-2L1、CASP3/9、MMP9、ANXA5 和 ALB 等靶点分别参与凋亡执行(半胱天冬酶级联)、微环境重塑(基质降解)及生理稳态维持(白蛋白渗透压调控)等生物学进程。其中,Bcl-2/Bcl-2L1 通过抑制线粒体膜通透性转换孔(mPTP)发挥抗凋亡作用<sup>[23]</sup>,值得注意的是,Bcl-2 染色体易位[如 t(14;18)]驱动淋巴瘤发生<sup>[24]</sup>,而 Bcl-2L1 过表达则常介导实体瘤化疗耐药<sup>[25]</sup>;CASP3 和 CASP9 分别作为凋亡的执行者和启动者,其活性失衡常导致肿瘤化疗和放疗抵抗<sup>[26-29]</sup>。MMP9 通过降解 IV 型胶原等细胞外基质成分促进肿瘤侵袭转移,其表达水平与乳腺癌、结直肠癌预后呈负相关<sup>[30-31]</sup>。ANXA5 识别磷脂酰丝氨酸(PS)介导凋亡细胞清除<sup>[32]</sup>;ALB 虽不直接参与信号转导,但通过药物载体功能和微环境稳态调节,与其他靶点形成间接功能耦联,例如,白蛋白结合型紫杉醇利用 ALB 的药物载体特性,能够增强肿瘤靶向性并降低化疗毒性<sup>[33-36]</sup>。通过对这些靶点功能的系统梳理,有助于初步探索相关靶点中调控因子与效应分子间的动态调控关系,再结合其分子对接结果,可推断药物与相关靶点的靶向可行性。

本研究的分子对接结果显示,澳洲茄边碱与核心靶点结合能均小于 0 kcal/mol,表明配体与受体具有自发结合的能力<sup>[37]</sup>,其中澳洲茄边碱和 ALB、BCL2L1 结合能分别小于-5.0 kcal/mol 和小于-7.0 kcal/mol,这表示配体与受体之间具有良好的且较强的结合活性。

通过 GO 和 KEGG 通路富集分析发现,澳洲茄边碱参与对脂多糖的反应、对细菌分子的反应、内肽酶活性、羧酸结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、富纤维蛋白-1 颗粒、细胞膜脂质筏和细胞膜微区,涉及肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、MAPK 信号通路、IL-17 信号通路、p53 信号通路等。

TNF 作为一种关键的细胞因子,在炎症和免疫调节过程中发挥着重要的作用。当 TNF 与其受体 TNFR1 结合后,可激活 TNFR1 相关死亡域蛋白的招募,吸引 TRAF2 和 RIP 结合时,启动下游的 NF- $\kappa$ B 信号通路,或吸引 TRAF2 和 Rac 结合时,启动下游的 JNK 和 p38 MAPK 信号通路,进而调控细胞存活、分化、炎症反应、抗凋亡相关蛋白表达<sup>[38-40]</sup>。

MAPK 信号通路则根据其不同的生物学功能可分为四大经典分支<sup>[41-42]</sup>。其中,细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)通路由 Ras-Raf-MEK-ERK 级联反应构成,主要介导细胞增殖与存活;JNK 通路在外界紫外线照射、氧化应激和炎症刺激等因素作用下,诱导细胞应激与凋亡;p38 MAPK 通路主要调控炎症因子表达、细胞周期停滞和凋亡;ERK5 通路在机械应力、氧化应激和生长因子信号下被激活而调控细胞凋亡和炎症反应。

在肿瘤发生中,IL-17 促炎症因子具有双重的作用。一方面,能通过激活 STAT3 途径诱导 IL-6 的活化,进而上调抗凋亡、促生长和促血管生成基因的表达,从而促进肿瘤生长;另一方面,IL-17 能通过诱导趋化因子招募树突状细胞和杀伤性效应细胞进入肿瘤部位,间接发挥抗肿瘤的作用<sup>[43]</sup>。同时,Wang 等<sup>[44]</sup>研究发现 IL-17A 对鼻咽癌细胞转移和侵袭的影响可能通过 MMP-2/9 的表达及 p38-NF- $\kappa$ B 信号通路的激活来实现;Cai 等<sup>[45]</sup>研究表明 IL-17A 通过 p300 介导的 Akt1 乙酰化促进人鼻咽癌细胞增殖。由此推测,澳洲茄边碱可能通过 IL-17A 或其相关信号通路发挥治疗鼻咽癌的作用。

p53 信号通路是一条调控细胞存亡的关键通路。当细胞遭受 DNA 损伤或其他压力因素影响时,p53 蛋白会激活,进而刺激一个广泛的信号网络,包括保护性的细胞周期停滞、DNA 修复或产生抗

化蛋白等,以阻止细胞增殖并启动细胞凋亡。p53 通过外源性和内源性两条途径启动细胞凋亡<sup>[46]</sup>,外源性途径由死亡受体(Fas/DR5/PERP 等 TNFR 家族成员)介导,受体激活后形成死亡诱导信号复合物,引发 Caspase-8/10 的级联活化,最终激活效应 Caspase-3/7;内源性途径则由 Bcl-2 蛋白家族主导,促凋亡成员(Bax、Bak)在线粒体外膜形成通道释放细胞色素 C,与 Apaf-1 结合激活 Caspase-9。值得注意的是,p53 直接调控 Bcl-2 家族关键成员(如 Bax、NOXA、PUMA 及 BID),通过转录激活促凋亡蛋白并抑制抗凋亡蛋白(如 Bcl-xL),以维持细胞存亡的平衡<sup>[47]</sup>。因此,澳洲茄边碱很可能通过调控 p53 通路中的关键靶点来实现鼻咽癌的治疗作用。

综上所述,本研究运用网络药理学和分子对接技术,系统地预测了澳洲茄边碱治疗鼻咽癌的潜在作用机制,确认其抗肿瘤核心靶点包括 Akt1、ALB、ANXA5、Bcl-2、Bcl-2L1、CASP3、CASP9、MMP9、STAT3 等,涉及的核心信号通路主要有 TNF 信号通路、MAPK 信号通路、IL-17 信号通路、p53 信号通路等,充分表明澳洲茄边碱具有“多靶点-多通路”作用机制特点。

本研究借助多个公开数据库开展系统、全面的生物信息学分析,在一定程度上确保研究结果的可重复性和科学严谨性。然而,依据循证医学研究范式的要求,本研究仍存在一些方法学方面的局限,需予以说明。首先,在数据源选择方面,未能充分利用目前更为成熟的软件和更新的数据库,可能会对研究结果的准确性和全面性产生一定影响;其次,通过计算生物学方法筛选的核心靶点群及其关联信号通路,仍需通过标准化分子生物学实验(包括 Western blotting、免疫组化及基因敲除/过表达模型等)进行功能验证,从而构建完整的“计算预测-实验验证”证据链条,进一步增强研究结论的准确性和可靠性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Wong K C W, Hui E P, Lo K W, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma: An evolving paradigm [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 679-695.
- [2] Guan S Z, Wei J R, Huang L K, *et al.* Chemotherapy and chemo-resistance in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207: 112758.

- [3] Gong L Q, Kwong D L, Dai W, *et al.* The stromal and immune landscape of nasopharyngeal carcinoma and its implications for precision medicine targeting the tumor microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 744889.
- [4] Jiang J Y, Ying H M. Revealing the crosstalk between nasopharyngeal carcinoma and immune cells in the tumor microenvironment [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 244.
- [5] Tan R, Phua S K A, Soong Y L, *et al.* Clinical utility of Epstein-Barr virus DNA and other liquid biopsy markers in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Commun*, 2020, 40(11): 564-585.
- [6] 梅全喜,董鹏鹏,李红念,等.鲜龙葵果治疗肿瘤的药理学基础与临床应用研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(7): 1713-1716.
- [7] 曹春艳,张家祺,张立超.澳洲茄边碱抗肿瘤作用及其机制研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(20): 2188-2194.
- [8] 周小军,田道法.鼻咽癌古文献研究 [J]. *中华医史杂志*, 2001(2): 52-55.
- [9] 尚志钧.药性论:辑释本 [M].合肥:安徽科学技术出版社,2006.
- [10] 王怀隐.太平圣惠方 [M].北京:人民卫生出版社,1958: 2128.
- [11] 王振国.圣济总录 [M].杨金萍主校.北京:中国中医药出版社,2018: 2789, 2807.
- [12] 范延妮.救荒本草:汉英对照 [M].苏州:苏州大学出版社,2019: 187.
- [13] 武喜红,李雪.《本草纲目》中茄科药物基源考证 [J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(11): 85-86.
- [14] 胡熙明.中国中医秘方大全(上册-内科分卷) [M].上海:文汇出版社,1989: 634, 648, 651, 701, 705, 789.
- [15] 梁琰.澳洲茄边碱通过逆转 TAMs 表型抑制 CNE-1 裸鼠移植瘤增殖的机制 [J]. *江西中医药*, 2018, 49(9): 35-38.
- [16] 梁琰,王苏美.澳洲茄边碱抑制 CNE-1 鼻咽癌细胞转移的分子机制 [J]. *现代中药研究与实践*, 2018, 32(4): 27-30.
- [17] Wu J J, Tang X J, Ma C J, *et al.* The regulation and interaction of colon cancer-associated transcript-1 and miR7-5p contribute to the inhibition of SP1 expression by solamargine in human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(1): 201-213.
- [18] 廖韵诺,赵凯丽,郭宏伟.中药网络药理学的应用与挑战 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [19] Alwhaibi A, Verma A, Artham S, *et al.* Nodal pathway activation due to Akt1 suppression is a molecular switch for prostate cancer cell epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 168: 1-13.
- [20] Wang J J, Ni J D, Song D Y, *et al.* MAT1 facilitates the lung metastasis of osteosarcoma through upregulation of AKT1

- expression [J]. *Life Sci*, 2019, 234: 116771.
- [21] Tian X Y, Liu D, Zuo X H, *et al.* Hexokinase 2 promoted cell motility and proliferation by activating Akt1/p-Akt1 in human ovarian cancer cells [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 92.
- [22] Gharibi T, Babaloo Z, Hosseini A, *et al.* Targeting STAT3 in cancer and autoimmune diseases [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 878: 173107.
- [23] Glover H L, Schreiner A, Dewson G, *et al.* Mitochondria and cell death [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(9): 1434-1446.
- [24] Yalniz F F, Wierda W G. Targeting BCL2 in chronic lymphocytic leukemia and other hematologic malignancies [J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1287-1304.
- [25] Lopez A, Reyna D E, Gitego N, *et al.* Co-targeting of BAX and BCL-xL proteins broadly overcomes resistance to apoptosis in cancer [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1199.
- [26] Bernard A, Chevrier S, Beltjens F, *et al.* Cleaved Caspase-3 transcriptionally regulates angiogenesis-promoting chemotherapy resistance [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(23): 5958-5970.
- [27] Li J Y, Han X Y, Sun M Y, *et al.* Caspase-9 inhibition triggers Hsp90-based chemotherapy-mediated tumor intrinsic innate sensing and enhances antitumor immunity [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(12): e007625.
- [28] Sharifi S, Barar J, Hejazi M S, *et al.* Roles of the Bcl-2/Bax ratio, caspase-8 and 9 in resistance of breast cancer cells to paclitaxel [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(20): 8617-8622.
- [29] Li Y, Wu X W, Li L, *et al.* The E3 ligase HECTD3 promotes esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) growth and cell survival through targeting and inhibiting Caspase-9 activation [J]. *Cancer Lett*, 2017, 404: 44-52.
- [30] Shoari A, Ashja Ardalan A, Dimesa A M, *et al.* Targeting invasion: The role of MMP-2 and MMP-9 inhibition in colorectal cancer therapy [J]. *Biomolecules*, 2024, 15(1): 35.
- [31] Chen X F, Qiu J R, Yang D P, *et al.* MDM2 promotes invasion and metastasis in invasive ductal breast carcinoma by inducing matrix metalloproteinase-9 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78794.
- [32] Janko C, Jeremic I, Biermann M, *et al.* Cooperative binding of annexin A5 to phosphatidylserine on apoptotic cell membranes [J]. *Phys Biol*, 2013, 10(6): 065006.
- [33] 周凯, 李瑾, 韩蒙蒙, 等. 白蛋白修饰的仿脂蛋白载体的肿瘤靶向性研究 [J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(3): 198-204.
- [34] Wang H, Wu D, Wang P, *et al.* Albumin nanoparticles and their folate modified counterparts for delivery of a lupine derivative to hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115485.
- [35] 王峰, 王颖, 龙斌, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合奈达铂诱导化疗对局部晚期鼻咽癌的影响 [J]. 中国药房, 2022, 33(5): 617-621.
- [36] 童艳丽, 梅清华, 曾泗宇, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合奈达铂治疗晚期复发鼻咽癌的临床效果与安全性 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(19): 4-7.
- [37] Gao F, Artham S, Sabbineni H, *et al.* Akt1 promotes stimuli-induced endothelial-barrier protection through FoxO-mediated tight-junction protein turnover [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(20): 3917-3933.
- [38] 崔天益. 细胞因子及免疫学检验 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 201809.427.
- [39] Huyghe J, Priem D, Bertrand M J M. Cell death checkpoints in the TNF pathway [J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(8): 628-643.
- [40] Holbrook J, Lara-Reyna S, Jarosz-Griffiths H, *et al.* Tumour necrosis factor signalling in health and disease [J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000FacultyRev-F1000Faculty111.
- [41] Braicu C, Buse M, Busuioc C, *et al.* A comprehensive review on MAPK: A promising therapeutic target in cancer [J]. *Cancers*, 2019, 11(10): 1618.
- [42] Lee S, Rauch J, Kolch W. Targeting MAPK signaling in cancer: Mechanisms of drug resistance and sensitivity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1102.
- [43] 施沛青, 朱书, 钱友存. IL-17 的信号传导及功能研究 [J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(4): 345-357.
- [44] Wang L X, Ma R X, Kang Z P, *et al.* Effect of IL-17A on the migration and invasion of NPC cells and related mechanisms [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108060.
- [45] Cai K M, Wang B, Dou H M, *et al.* IL-17A promotes the proliferation of human nasopharyngeal carcinoma cells through p300-mediated Akt1 acetylation [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4238-4244.
- [46] Carneiro B A, El-Deiry W S. Targeting apoptosis in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17: 395-417.
- [47] Wei H D, Qu L Z, Dai S Y, *et al.* Structural insight into the molecular mechanism of p53-mediated mitochondrial apoptosis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2280.