

基于网络药理学的黄芩治疗鼻咽癌分子机制研究

王 琮^{1,2}, 李小江³, 杨银莉², 杨佩颖³, 孙彬栩³, 牟睿宇³, 贾英杰^{3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘要: 目的 通过网络药理学的方法, 筛选黄芩 *Scutellariae Radix* 的主要活性成分, 构建药物-成分-疾病-靶点网络, 探讨其治疗鼻咽癌分子机制。方法 采用TCMSP、String及Genecard等数据库, 获取黄芩化学成分及其相关靶点、鼻咽癌疾病的靶点, 并制作蛋白互作网络。通过Cytoscape 3.7.2绘制药物-成分-疾病-靶点网络。基于生物信息学开源软件Bioconductor以及R统计程序设计语言对黄芩作用的生物学过程以及KEGG进行富集分析。结果 黄芩的36个有效成分通过调控48个靶点和99条通路对鼻咽癌进行治疗, 4个关键的化合物为汉黄芩素、黄芩素、刺槐素及 β -谷甾醇, 可通过AKT1、JUN、CASP3、VEGFA等关键靶蛋白介导AGE-RAGE、乙型肝炎、白细胞介素17等信号通路发挥抗鼻咽癌作用。结论 黄芩可以通过多靶点、多途径参与鼻咽癌的治疗。

关键词: 黄芩; 鼻咽癌; 网络药理; 作用机制; 靶点; 汉黄芩素; 黄芩素; 刺槐素; β -谷甾醇; AKT1; JUN; AGE-RAGE
中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 03-0537-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.03.012

Network pharmacology-based strategy for predicting therapy targets of *Scutellariae Radix* on nasopharyngeal carcinoma

WANG Cong^{1,2}, LI Xiaojiao³, YANG Yinli², YANG Peiying³, SUN Binxu³, MOU Ruiyu³, JIA Yingjie³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Cancer Hospital of Tianjin Medical University, National Cancer Clinical Research Center, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention And Treatment, Tianjin Cancer Clinical Research Center, Tianjin 300060, China

3. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the potential therapy targets and pharmacological mechanism of *Scutellariae Radix* in nasopharyngeal carcinoma based on network pharmacology. **Methods** Drug ingredients-target network was constructed based on the target sets of *Scutellariae Radix* and nasopharyngeal carcinoma. The overlapping genes between *Scutellariae Radix* targets and nasopharyngeal carcinoma-related molecular targets were investigated using Cytoscape3.7.2. Furthermore, the PPI network and module was constructed based on overlapping genes and hub nodes, respectively, followed by the pathway enrichment analysis. **Results** The 36 active components of *Scutellariae Radix* can regulate 48 targets and 99 pathways to treat nasopharyngeal carcinoma. Four key compounds are wogonin, baicalein, robinia pseudoacacia and β -sitosterol. They can mediate AGE-RAGE, hepatitis B and interleukin-17 signaling pathways through AKT1, Jun, CASP3 and VEGFA. **Conclusion** *Scutellariae Radix* can participate in the treatment of nasopharyngeal carcinoma through multiple targets and pathways.

Key words: *Scutellariae Radix*; nasopharyngeal carcinoma; network pharmacology; mechanism of action; targets; wogonin; baicalein; robinia pseudoacacia; β -sitosterol; AKT1; JUN; AGE-RAGE

我国每年新发鼻咽癌病例约占全球总数的 38.29%, 且死亡率(1.2/10万)明显高于世界平均水平(0.7/10万)^[1-2]。鼻咽癌恶性程度高, 75%~90%的新发病例已为局部晚期, 常伴有颈部淋巴结转

收稿日期: 2020-11-02

第一作者: 王 琮, 研究方向为中西医结合。E-mail: wangcongalex@126.com

*通信作者: 贾英杰 E-mail: wangcongalex@126.com

移。虽然放疗可以提高局部控制率,延长患者5年生存率至82.1%~83.3%^[3],但远处转移和治疗后的复发仍然是临床难题。

黄芩是来源于唇形科黄芩属植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根。黄芩历史悠久,《神农本草经》中记载^[4],其性寒、味苦;归肺、心、肝、大肠经,善清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎,是清热燥湿常用药,为中医临床以及中成药中最常用的中药之一^[5]。大量实验证实^[6-12],黄芩中的有效成分不仅可以通过多途径抑制鼻咽癌细胞增殖、促进凋亡,并且可以抑制鼻咽癌荷瘤小鼠肿瘤的生长及转移,提高免疫器官功能。然而,黄芩的化学有效成分及作用机制研究尚不完善。

本研究基于网络药理学,初步探讨黄芩治疗鼻咽癌的作用机制,构建了黄芩的活性成分、药物靶点与鼻咽癌相关疾病基因之间的相互作用网络,为揭示黄芩治疗鼻咽癌的作用机制提供参考。

1 资料与方法

1.1 活性成分与靶标

应用中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP),以“黄芩”为关键词检索其活性成分及靶标。设定口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、类药性(drug likeness, DL)≥0.18为筛选标准,筛选出药物活性成分,提取出中药黄芩各活性成分靶标,绘制中药-靶标网络。

1.2 疾病-靶标网络构建

Genecards (<https://www.genecards.org/>)是人类基因综合数据库,提供蛋白质组、基因组、遗传、转录和功能上所有已知与预测的人类相关基因。本研究利用 Genecards 数据库,以“Nasopharyngeal carcinoma”作为关键词,查询鼻咽癌相关基因,然后使用计算机程序语言 Perl (<https://www.perl.org/>)校正基因靶点名称。

1.3 各靶标间相互作用关系的构建

基于 VennDiagram 程序运行 R 统计程序设计语言,将中药黄芩的有效成分化合物靶点与鼻咽癌靶点信息,通过在线 Venny 2.1.0 平台进行基因映射,找出药物靶点与鼻咽癌相关基因的交集,即药物-疾病共同作用的靶基因,进行归类存储并绘制 Venny 图。

1.4 网络构建

将黄芩的有效成分和鼻咽癌靶点信息导入网络可视化软件 Cytoscape 3.7.2 (<https://cytoscape.org/>),

基于 Cytoscape 软件构建黄芩-活性成分-鼻咽癌的可视化网络拓扑关系图,网络中描述了黄芩活性成分与鼻咽癌之间的关系,其中活性成分、药物、疾病基因为网络节点,各节点之间连线表示三者的相互关系。

1.5 数据的处理与分析

应用 String 数据库 (<https://string-db.org/>),输入黄芩-鼻咽癌交集基因,选物种为人类,绘制蛋白互作网络关系并应用 R 统计程序设计语言,筛选出蛋白互作网络中的核心组分。应用生物信息学开源软件 Bioconductor (<http://www.bioconductor.org/>)并通过 R 语言安装并运行 clusterProfiler、String、Colorspace、DOSE 和 Pathview 安装包对交集基因进行基因本体(GO)生物学过程富集分析以及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。

2 结果

2.1 活性成分

基于 TCMSP 的检索,共收集到黄芩活性成分 143 个,并将每个成分的化学信息以分子编号、英文名称、OB 值、DL 值为标准,建立该药的化学成分信息数据库。随后以 OB≥30%,DL≥0.18 为标准,进一步筛选获得具有高度活性的化合物 36 个,见表 1。

基于 TCMSP 取得黄芩活性成分靶点,运用计算机程序语言 Perl 进行名称校正,得到黄芩作用靶点 96 个,采用 Genecards 数据库查询鼻咽癌疾病靶点 1 857 个,基于 VennDiagram 程序运行 R 语言,分析出黄芩与鼻咽癌的交集基因共 48 个,见图 1。

2.2 药物-成分-疾病-靶点网络构建与分析

将黄芩活性成分靶点及其与鼻咽癌疾病靶点交集导入 Cytoscape 3.7.2,绘制“黄芩-活性成分-疾病-交集靶点”网络,阐明四者之间联系,见图 1。经过分析得到黄芩活性成分与鼻咽癌疾病靶点相互关系共计 502 个,根据网络中心性(Betweenness Centrality, BC)和药物网络节点度(Degree)参数,选择黄芩治疗鼻咽癌的关键成分与靶点。结果显示,汉黄芩素(wogonin)、黄芩素(baicalin)、刺槐素(acacetin)、β-谷甾醇(β-sitosterol)、千层纸素 A(oroxylin A)等节点度值较高,是该网络的重要节点,表明这些节点可能是黄芩治疗鼻咽癌的关键。

2.3 蛋白互作网络构建与分析

将黄芩-鼻咽癌的交集靶点导入 Sting 数据库,

表1 黄芩主要活性成分

Table 1 Main active components of *Radix Scutellariae*

分子编号	英文名称	中文名称	相对分子质量	OB/%	DL
MOL001689	acacetin	金合欢素	284.28	104.34	0.24
MOL000173	wogonin	汉黄芩素	284.28	76.26	0.23
MOL000228	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	—	270.30	74.24	0.20
MOL002714	baicalein	黄芩素	270.25	69.51	0.21
MOL002908	5,8,2'-trihydroxy-7-methoxyflavone	—	300.28	69.04	0.27
MOL002909	5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone	—	376.34	66.06	0.45
MOL002910	carthamidin	红花素	288.27	55.23	0.24
MOL002911	2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychaleone	—	302.30	49.07	0.22
MOL002913	dihydrobaicalin_qt	—	272.27	48.96	0.21
MOL002914	eriodictiol (flavanone)	黄烷酮	288.27	45.05	0.24
MOL002915	salvigenin	三裂鼠尾草素	328.34	44.09	0.33
MOL002917	5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	—	330.31	43.83	0.33
MOL002925	5,7,2',6'-tetrahydroxyflavone	—	286.25	43.59	0.24
MOL002926	dihydrooroxylin A	—	286.30	43.59	0.23
MOL002927	skullcapflavone II	黄芩新素	374.37	43.09	0.44
MOL002928	oroxylin a	千层纸素 A	284.28	41.37	0.23
MOL002932	panicolin	黄芩黄酮 I	314.31	41.35	0.29
MOL002933	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavone	—	300.28	41.15	0.27
MOL002934	neobaiclein	—	374.37	40.04	0.44
MOL002935	baicalin	黄芩苷	460.42	39.40	0.77
MOL002937	dihydrooroxylin	—	286.30	39.28	0.23
MOL000358	beta-sitosterol	β -谷甾醇	414.79	38.72	0.75
MOL000359	sitosterol	豆甾醇	414.79	37.94	0.75
MOL000525	norwogonin	去甲汉黄芩素	270.25	37.01	0.21
MOL000552	5,2'-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	—	344.34	37.01	0.35
MOL000073	ent-epicatechin	表儿茶素	290.29	36.91	0.24
MOL000449	stigmasterol	植物甾醇	412.77	36.91	0.76
MOL001458	coptisine	黄连碱	320.34	36.63	0.86
MOL001490	bis[(2S)-2-ethylhexyl]benzene-1,2-dicarboxylate	—	390.62	36.56	0.35
MOL001506	supraene	角鲨烯	410.80	34.97	0.42
MOL002879	diop	—	390.62	33.82	0.39
MOL002897	epiberberine	表小檗碱	336.39	33.55	0.78
MOL008206	moslosooflavone	苏荠苳黄酮	298.31	33.52	0.25
MOL010415	11,13-eicosadienoic acid, methyl ester	—	322.59	31.71	0.23
MOL012245	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	—	302.30	30.68	0.27
MOL012246	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	—	302.30	30.67	0.26

隐藏网络外游离节点,自定义置信度评分值 >0.4 ,得到黄芩-鼻咽癌的蛋白互作网络,见图2。整个网络包含边502条,节点数48个,平均节点度值20.9。网络中节点代表靶点,边代表靶点间的互作关系,边数越多的节点表明其在网络中越关键,各节点的互作关系具有相关文献证据支持,黑色边代表共表

达、黄色边代表证据来源于文本挖掘、浅蓝色边代表蛋白同源性、橙色为基因融合等,运行R统计程序设计语言计算网络中节点,绘制信息柱形图,见图3。结果显示,AKT1、JUN、CASP3、VEGFA等靶蛋白的节点度值高,表明这些靶点在蛋白互作网络中处于关键地位。

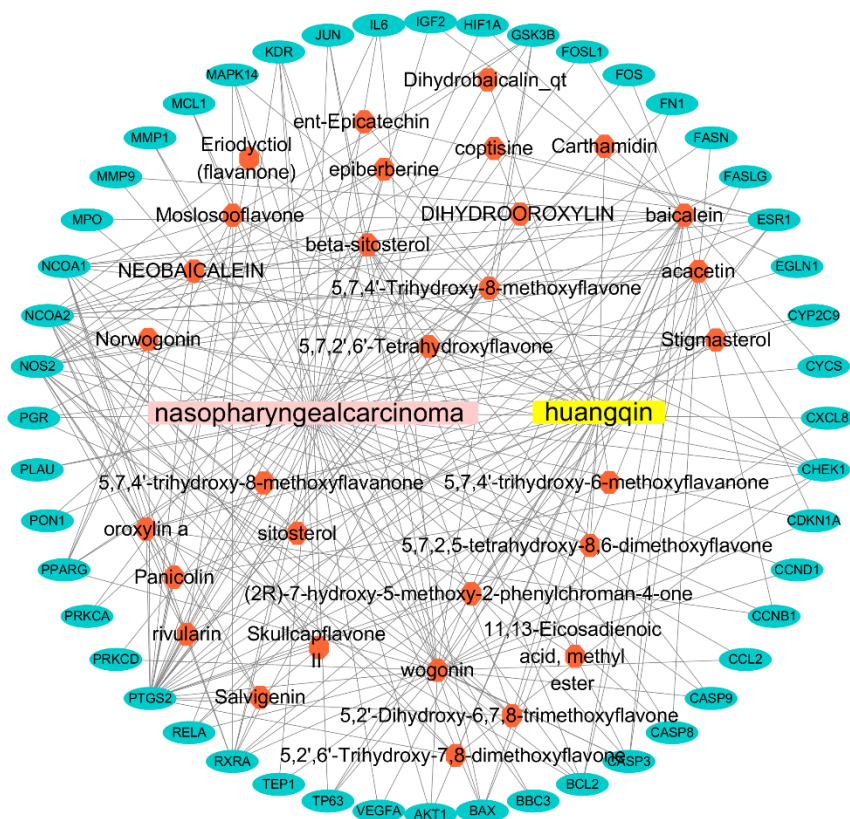


图1 黄芩治疗鼻咽癌的化合物-成分-疾病-靶点网络

Fig. 1 Drug component disease target network of *Scutellaria baicalensis* in treatment of nasopharyngeal carcinoma

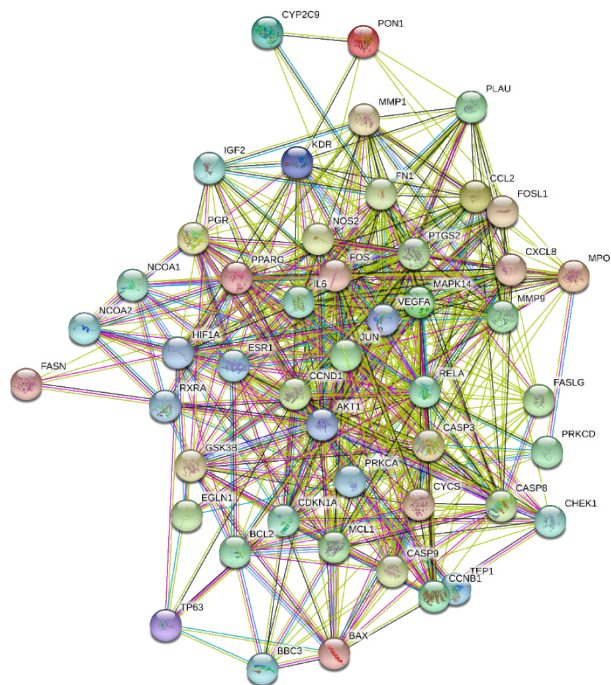


图2 基于STRING的化合物-疾病靶标相互作用图

Fig. 2 Drug-disease target interaction map based on STRING

2.4 生物学过程和KEGG通路富集分析

基于生物信息学开源软件Bioconductor,建立黄芩-鼻咽癌疾病GO的生物过程富集分析、KEGG通路分析。GO分析和富集程度见图4、5,得到黄芩

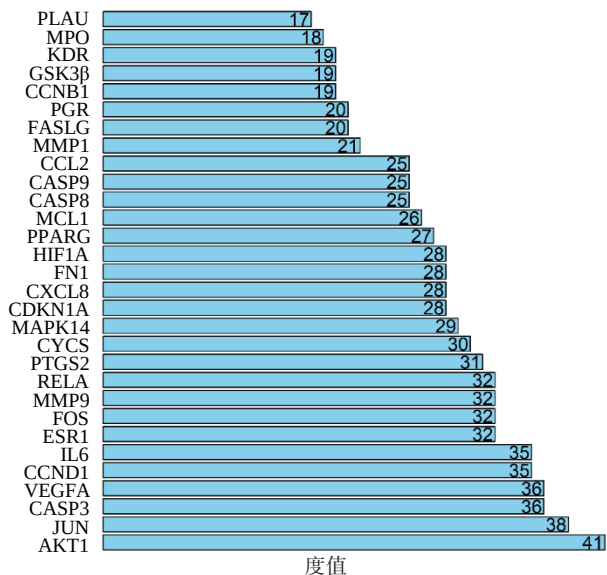


图3 关键节点信息柱形图

Fig. 3 Column chart of key node information

有效成分所对应靶点的治疗鼻咽癌生物过程($P < 0.05$)共48条。其中排在前20条生物学过程中,涉及生物过程(BP)6条,分子功能(MF)10条,细胞组成(CC)4条。而RNA聚合酶II(靶点数11)、DNA结合转录因子(靶点数11)、泛素样蛋白连接酶(靶点数8)、断点簇域同源域(靶点数3)等在黄芩治疗鼻

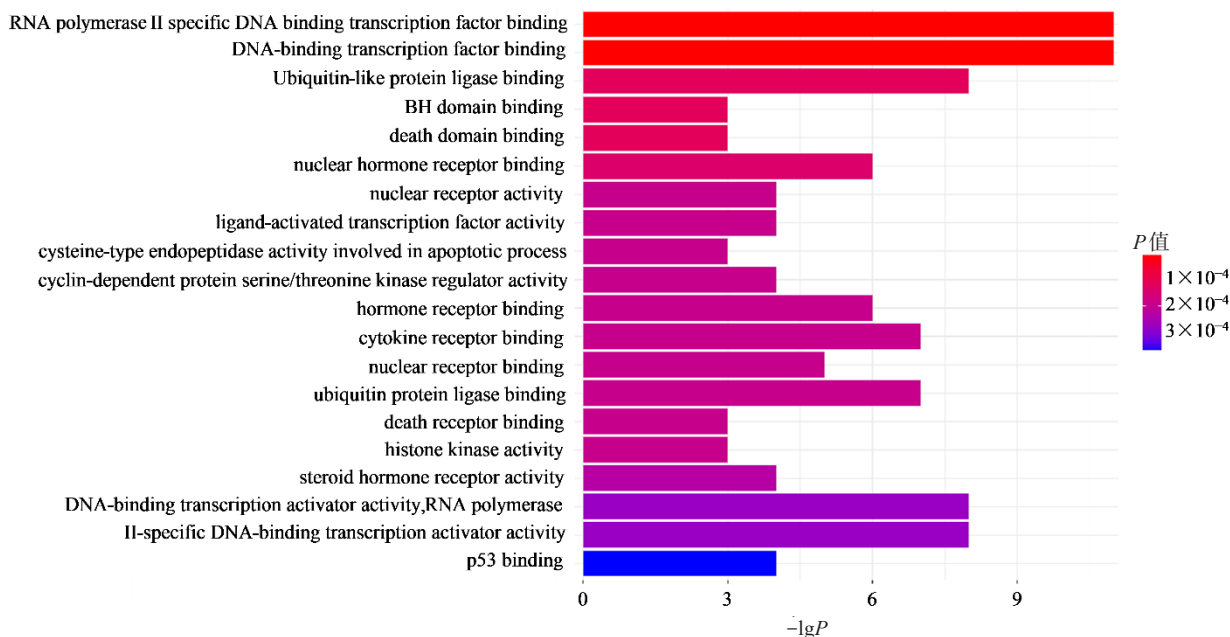


图4 GO功能分析

Fig. 4 Biological function analysis of key genes

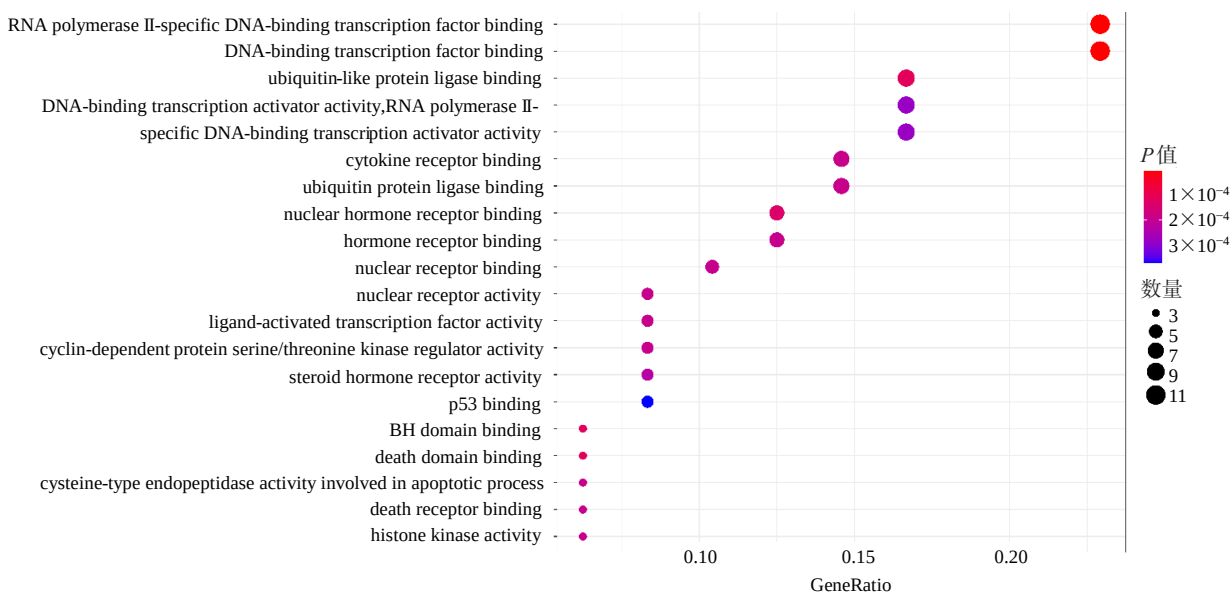


图5 GO功能富集程度

Fig. 5 Enrichment degree of key genes

咽癌过程中富集功能显著,表明中药黄芩可通过调控多种复杂的生物学过程治疗鼻咽癌。

通过 KEGG 通路富集得出 99 条通路 ($P < 0.01$),筛选富集较多的前 20 条通路,见图 6、7。进一步构建黄芩抗鼻咽癌靶点相关作用通路图,见图 8,分析结果显示,黄芩有效成分通过 AGE-RAGE 信号通路(靶点数 18)、乙型肝炎信号通路(靶点数 17)、白细胞介素 17 信号通路(靶点数 16)、p53 信号通路(靶点数 14)、PI3K-Akt 信号通路(靶点数 11)、肿瘤坏死因子信号通路等通路(靶点数 12)等多条

信号通路对鼻咽癌进行治疗。

3 讨论

网络药理学通过蛋白质组学、基因组学、生物信息学等数据库检索,从分子和整体水平进行中药的系统分析,获得中药的核心化学成分-蛋白靶标,明确中药的作用机制,为中药研究提供新的思路^[13]。本研究基于网络药理学,收集到黄芩 36 个高效化合物,96 个靶点与鼻咽癌的 1 857 个疾病靶点进行基因映射,得到 48 个映射基因,绘制蛋白互作网络,得到 4 个关键的化合物:汉黄芩素、黄芩素、刺

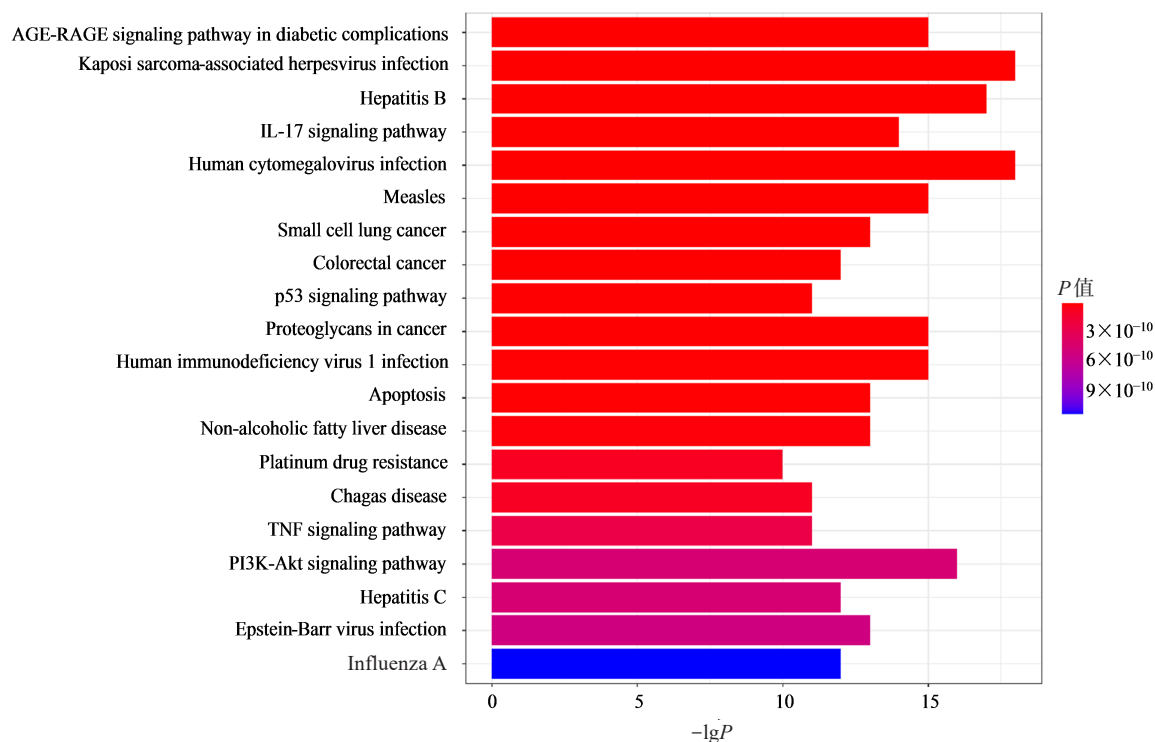


图6 关键基因KEGG通路富集分析

Fig. 6 Enrichment of KEGG

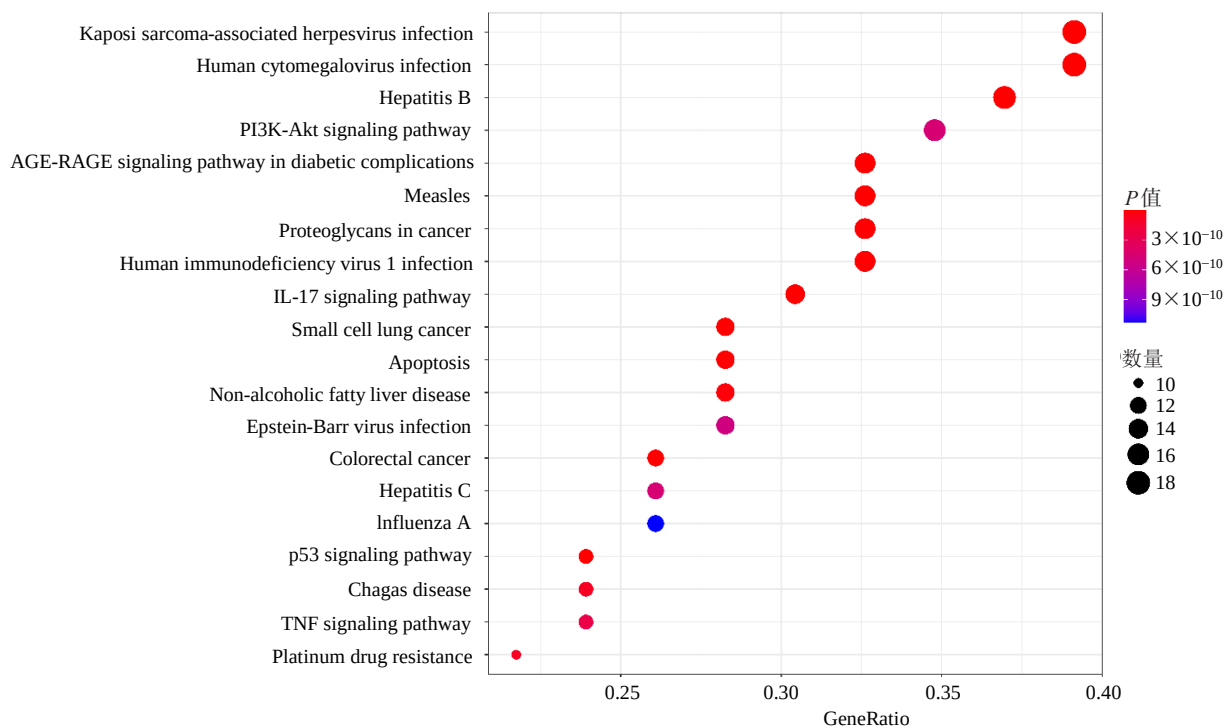


图7 关键基因KEGG通路富集程度

Fig. 7 Enrichment degree of KEGG

槐素、 β -谷甾醇,4个关键靶点:AKT1、JUN、CASP3、VEGFA。GO功能分析显示,黄芩治疗鼻咽癌的基因功能,主要是RNA聚合酶II(靶点数11)、DNA结合转录因子、泛素样蛋白连接酶、断点簇域同源域

等方面。KEGG信号通路富集分析显示,黄芩能通过AGE-RAGE信号通路、乙型肝炎信号通路、白细胞介素17信号通路、p53信号通路、PI3K-Akt信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等等治疗鼻咽癌。

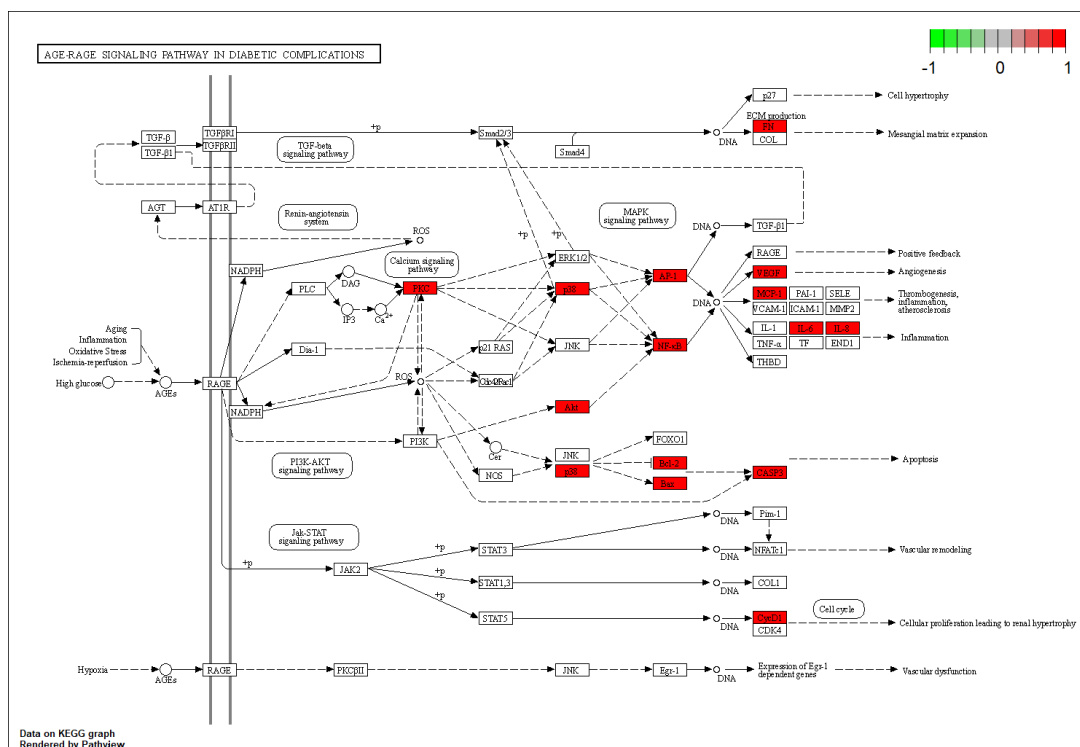


图8 黄芩抗鼻咽癌相关通路作用靶点

Fig. 8 Targets of *Scutellaria baicalensis* on anti-nasopharyngeal carcinoma related pathways

JUN是激活蛋白-1(AP-1)复合体中研究最广泛的蛋白,参与多种细胞活动,如增殖、凋亡、存活、肿瘤发生和组织形态发生等^[14]。研究显示^[15],JUN的高表达是鼻咽癌患者预后不良的危险因素,可以作为鼻咽癌早期诊断和预后预测的潜在生物标志物。沉默JUN可降低人鼻咽癌放射抗性细胞系CNE-2R的迁移和侵袭^[16]。

AKT又称蛋白激酶B(protein kinase B,PKB),是1种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。AKT家族激酶是膜结合磷酸肌醇-3激酶下游激活的生长因子信号通路中不可缺少的重要组成部分^[17]。研究显示^[18],AKT1以及其他抑癌蛋白网络中的基因变异可能在介导中国人鼻咽癌易感性中起作用,而AKT1突变的鼻咽癌患者的无进展生存率较低。AKT1在癌细胞上皮到间充质转化、侵袭、肿瘤内皮屏障破坏和癌症转移中具有促进作用^[19]。

Caspase-3是细胞凋亡的主要执行者,其上汇聚了内源性和外源性凋亡途径。研究显示^[20],上调Caspase-3可以抑制鼻咽癌细胞的增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡。在黄芩素对于骨肉瘤细胞的体外实验发现,黄芩素通过激活Caspase-3诱导肿瘤凋亡^[21]。

综上所述,黄芩的4个关键的化合物为汉黄芩素、黄芩素、刺槐素及 β -谷甾醇,可通过AKT1、

JUN、CASP3、VEGFA等关键靶蛋白介导AGE-RAGE、乙型肝炎、白细胞介素17等信号通路发挥抗鼻咽癌作用。本研究运用网络药理学方法对黄芩治疗鼻咽癌的作用机制有了新的认识,阐明黄芩活性成分与鼻咽癌的关系,为其机制研究提供了科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 付振涛, 郭晓雷, 张思维, 等. 2014年中国鼻咽癌发病与死亡分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(8): 566-571.
Fu Z T, Guo X L, Zhang S W, et al. Incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma in China, 2014 [J]. Chin J Oncol, 2018, 40(8): 566-571.
- [3] Bernchou U, Hansen O, Schytte T, et al. Prediction of lung density changes after radiotherapy by cone beam computed tomography response markers and pre-treatment factors for non-small cell lung cancer patients [J]. Radiother Oncol, 2015, 117(1): 17-22.
- [4] 杨巧芳, 孟庆刚, 洪志强, 等. 黄芩泻火解毒功效评述 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(8): 1597-1598.
Yang Q F, Meng Q G, Hong Z Q, et al. Review of *Radix*

- Scutellariae's* effectiveness on purging fire for removing toxins [J]. *J Trad Chin Med*, 2007, 25(8): 1597-1598.
- [5] 贾 蕾, 申 丹, 唐仕欢, 等. 含黄芩中成药用药规律分析 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(4): 634-639.
Jia Q, Shen D, Tang S H, et al. Analysis on the usage rules of Chinese patent medicine containing *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *China J Chin Mater Med*, 2014, 39(4): 634-639.
- [6] 余展鹏, 宋方茗, 蔡 琰, 等. 黄芩素对鼻咽癌CNE2细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中草药*, 2018, 49(4): 879-884.
Yu Z P, Song F M, Cai Y, et al. Effects of baicalein on proliferation and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma CNE2 cells [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2018, 49(4): 879-884.
- [7] 杨 明, 钟锐生, 陈桂红. 黄芩苷对人鼻咽癌CNE-2Z细胞生长的抑制作用 [J]. *广东药学院学报*, 2011, 27(4): 400-403.
Yang M, Zhong R S, Chen G H. The inhibitory effect of baicalin on human nasopharyngeal carcinoma CNE-2Z cells [J]. *J Guangdong Coll Pharm*, 2011, 27(4): 400-403.
- [8] 李 静, 高 雪, 李玉凤, 等. 黄芩苷对鼻咽癌荷瘤鼠抑瘤作用的实验研究 [J]. *中医临床研究*, 2017, 9(13): 42-43.
Li J, Gao X, Li Y F, et al. An experimental study on the inhibitory effect of on tumor-bearing mice [J]. *Clin J Chin Med*, 2017, 9(13): 42-43.
- [9] 向元伟, 刘卫红, 吴 娟, 等. 汉黄芩苷对鼻咽癌裸鼠移植瘤模型的放疗增敏作用及其机制研究 [J]. *中国耳鼻喉咽喉底外科杂志*, 2016, 22(5): 383-387.
Xiang Y Q, Liu W H, Wu J, et al. Radiosensitization and mechanism of wogonin on transplanted nasopharyngeal carcinoma cell line of 5-8F in nude mice [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skul Base Surg*, 2016, 22(5): 383-387.
- [10] 陈 琳, 吕 炎, 何文龙, 等. 汉黄芩素对鼻咽癌CNE2细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(1): 39-43.
Chen L, Lv Y, He W L, et al. Effect of Wogonin on proliferation and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma CNE2 cells [J]. *Chin J Can Prev Treat*, 2020, 12(1): 39-43.
- [11] 龙 宇, 向 燕, 谭裕君, 等. 黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(24): 6142-6148.
Long Y, Xiang Y, Tan Y J, et al. Research progress on pharmacological action and new dosage forms of baicalin [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(24): 6142-6148.
- [12] 黄 燕, 付景丽. 黄芩素通过激活Caspases和Bcl-2家族蛋白诱导卵巢癌HO-8910细胞凋亡 [J]. *中草药*, 2019, 50(11): 2620-2624.
Huang Y, Fu J L. Baicalein induces apoptosis in human ovarian cancer HO-8910 cells by activating Caspase and Bcl-2 family proteins [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(11): 2620-2624.
- [13] 刘鑫旭, 吴嘉瑞, 张 丹, 等. 基于网络药理学的参附汤作用机制分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(16): 211-218.
Liu X K, Wu J R, Zhang D, et al. Mechanism of shenfutang based on network pharmacology [J]. *Chin J Exp Form*, 2017, 23(16): 211-218.
- [14] Meng Q, Xia Y. C-Jun, at the crossroad of the signaling network [J]. *Protein Cell*, 2011, 2(11): 889-898.
- [15] Zhong J T, Wang H J, Yu J, et al. Correlations of the expressions of c-Jun and Egr-1 proteins with clinicopathological features and prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Can Biom*, 2017, 19: 213-220.
- [16] Lin G X, Yu B B, Liang Z G, et al. Silencing of c-jun decreases cell migration, invasion, and EMT in radioresistant human nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2R [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3805-3815.
- [17] Marquard F E, Jücker M. PI3K/AKT/mTOR signaling as a molecular target in head and neck cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 172: 113729.
- [18] Wang H Y, Li F, Liu N, et al. Prognostic implications of a molecular classifier derived from whole-exome sequencing in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(6): 2705-2716.
- [19] Alwhaibi A, Verma A, Adil M S, et al. The unconventional role of Akt1 in the advanced cancers and in diabetes-promoted carcinogenesis [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 145: 104270.
- [20] Zhao W, Tang L, Gao S, et al. Junduqing extractive promotes the apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells through down-regulating Mcl-1 and Bcl-xL and up-regulating Caspase-3, Caspase-8 and Caspase-9 [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3904-3912.
- [11] Lin C C, Kuo C L, Lee M H, et al. Wogonin triggers apoptosis in human osteosarcoma U-2 OS cells through the endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction and caspase-3-dependent signaling pathways [J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(1): 217-224.

[责任编辑 兰新新]