

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.07.024

综 述

## 中药诱导鼻咽癌细胞凋亡机制的研究进展

陈强,何兰综述 王贤文审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82305329); 湖南省自然科学基金(2023JJ30475 2023JJ40500); 长沙市自然科学  
基金资助项目(kq2208206); 湖南中医药大学校级课题(2022YYZK010)

作者单位: 410208 长沙 湖南中医药大学(陈强、何兰); 410007 长沙 湖南中医药大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科(王贤文)

通信作者: 王贤文, E-mail: zhuangzhilinyun@163.com

**【摘要】** 中药治疗肿瘤具有独特的优势,临床上使用中药干预鼻咽癌取得了显著的疗效。细胞凋亡是一种细胞自发性的程序性死亡过程,与肿瘤的发生发展密切相关。现代药理学研究证实,多种中药单体及复方可通过诱导细胞凋亡抑制鼻咽癌发展,但因中药具有多成分、多途径、多环节、多靶点的特性,其诱导鼻咽癌细胞凋亡的机制尚未被完全揭示。文章对中药单体及复方诱导鼻咽癌细胞凋亡的机制进行综述。

**【关键词】** 鼻咽癌; 中药; 细胞凋亡; 作用机制

**【中图分类号】** R739.63 **【文献标识码】** A

**Research progress on the mechanism of apoptosis induced by traditional Chinese medicine in nasopharyngeal carcinoma cells** Chen Qiang\*, He Lan, Wang Xianwen.\* Hunan University of Chinese Medicine, Hunan Province, Changsha 410208, China

*Funding program: National Natural Science Foundation of China (82305329); Natural Science Foundation of Hunan Province (2023JJ30475); Natural Science Foundation of Hunan Province (2023JJ40500); Natural Science Foundation of Changsha Municipality (kq2208206); Hunan University of Traditional Chinese Medicine (2022YYZK010)*

*Corresponding author: Wang Xianwen, E-mail: zhuangzhilinyun@163.com*

**【Abstract】** Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in the treatment of tumor, and the use of TCM in clinical intervention of nasopharyngeal carcinoma has achieved remarkable curative effect. Apoptosis is a spontaneous programmed cell death process, which is closely related to the occurrence and development of tumors. Modern pharmacological studies have confirmed that a variety of TCM monomers and compounds can inhibit the development of nasopharyngeal carcinoma by inducing apoptosis, but the mechanism of inducing apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells has not been fully revealed due to the characteristics of TCM with multi-components, multi-pathways, multi-links and multi-targets. By searching, analyzing, summarizing and summarizing the relevant literatures at home and abroad in recent years, the author reviewed the mechanism of inducing apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells by TCM monomer and compound.

**【Key words】** Nasopharyngeal cancer; Traditional Chinese medicine; Cell apoptosis; Mechanism

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种发生于鼻咽部黏膜组织的恶性上皮细胞癌,咽隐窝(recessus pharyngeus)是鼻咽癌好发部位<sup>[1]</sup>。相比于其他恶性肿瘤,鼻咽癌的发病具有明显地区集中和民族聚集的特点,国际癌症研究机构数据显示,全球每年近一半的鼻咽癌确诊病例发生于我国,我国是鼻咽癌新发患者最多的国家<sup>[2]</sup>,而我国广东、广西等华南地区尤属高发地区,发病率远高于全国平均水平<sup>[3]</sup>。尽管目前临床治疗鼻咽癌“首选放疗,化疗为辅,必要时配合免疫、靶向治疗,特殊情况下选择手术”的方案能有效提高患者总生存周期,但远期预后仍欠佳,且临床上显示出毒副作用大、易产生耐药、治疗费用高昂等诸多问题,远处转移与局部复发是目前鼻咽癌治疗面临的巨大挑战。细胞凋亡是基因调控下的细胞主动性死亡

程序,是细胞的一种防御性应答<sup>[4-5]</sup>。肿瘤细胞的凋亡抵抗是鼻咽癌发生发展的重要机制之一,鼻咽癌细胞凋亡程序受到干扰,使机体不能通过凋亡程序清除肿瘤细胞,促进癌细胞过度增殖,并使其在治疗阶段保留并迭代增强对放疗的抵抗性以及化疗药物的耐药性,加速鼻咽癌发展至中晚期。中药在抗肿瘤方面具有经济、低毒副作用、不易产生耐药性的优点,在鼻咽癌等肿瘤的治疗中发挥了重大功效。笔者对近几年国内外发表的有关中药诱导鼻咽癌细胞凋亡机制研究的文献进行检索、分析、归纳和总结,有助于指导临床用药,为中药治疗鼻咽癌提供理论依据,提高临床治疗效果。

### 1 细胞凋亡的分子生物学机制

1.1 细胞凋亡的途径 根据凋亡信号的来源,细胞凋亡可以

分为外源性凋亡途径和内源性凋亡途径。内源性凋亡途径也被称为线粒体凋亡途径,是一种通过释放细胞色素 C (Cyt-C) 从而激活 Caspase 家族蛋白最终导致细胞凋亡的过程,该途径涉及一系列非受体介导的过程。当细胞受到 DNA 损伤、氧化应激、外界刺激时,线粒体损伤后,这些细胞内外部刺激因素会引发促凋亡信号的产生,使线粒体膜通透性升高,原本位于线粒体内膜的 Cyt-C 被释放到胞质中并与凋亡蛋白激活因子 (APAF1) 结合形成凋亡小体,凋亡小体招募前体 Caspase-9 使其活化<sup>[6]</sup>。活化后的 Caspase-9 进一步激活下游凋亡执行蛋白 Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7 等从而启动 Caspase 级联反应,最终导致细胞凋亡<sup>[7]</sup>。

外源性凋亡途径又称受体依赖途径,这一途径通常是由一系列跨膜的死亡受体家族成员与其各自的配体相结合而启动,配体与受体结合后会引发受体聚集和聚集的信号转导分子激活,激活后的受体复合物与 Caspase-8 前体组成死亡诱导信号复合物(DISC),使活化后的 Caspase-8 激活 Caspase-3, Caspase-3 会破坏细胞内关键蛋白,从而引发细胞凋亡。同时,在外源性凋亡途径中活化的 Caspase-8 可以切割胞浆内的促凋亡蛋白 BID,进而产生大量截短的 BID(t-BID),使线粒体外膜通透性升高进而触发内源性凋亡途径,因此这 2 条凋亡途径之间也存在广泛的串扰。这些途径的调节相互交织,达到精准地控制细胞凋亡的目的。不论是哪种凋亡途径,凋亡信号通过各种信号通路层层传递,最终导致激活的 Caspase 负责执行细胞不可逆性死亡<sup>[8]</sup>。2 条细胞凋亡途径都离不开 Caspase 家族蛋白, Caspase 蛋白在细胞凋亡中发挥着核心功能。

此外,内质网应激(ERS)途径也是一条重要的凋亡途径。内质网(ER)对于维持细胞内外钙稳态、合成蛋白质具有重要作用,当细胞处于炎症反应或氧化应激环境下,内质网合成蛋白质功能受到影响,当内质网稳态受到破坏时,使蛋白质出现未折叠或者错误折叠,这是一种细胞内部保护性应激反应,而当大量错误折叠、未折叠蛋白在细胞内蓄积后会诱发 ERS,长时间处于 ERS 状态,会激活细胞内部凋亡信号,诱导细胞凋亡的发生,其中 Caspase-12 参与了内质网介导的细胞凋亡途径<sup>[9-10]</sup>。

## 1.2 细胞凋亡相关因子

1.2.1 Caspase 家族: Caspase 是引起细胞凋亡的关键酶,广泛参与细胞凋亡调控的过程<sup>[11]</sup>。Caspase 家族成员一旦被激活,可以直接降解多种蛋白质,如信号转导蛋白、细胞骨架蛋白等,使细胞的内部结构、功能和形态发生显著变化,从而导致目标细胞不可逆地向凋亡路径发展。Caspase 因其在调控细胞凋亡中所起的关键作用,成为了研究细胞凋亡过程中的重要分子。Caspase 分为三类:凋亡启动因子、凋亡执行因子和炎症介导因子,它们能直接作用于凋亡调控基因和蛋白<sup>[12]</sup>,引起细胞凋亡,一旦细胞凋亡启动,即不可逆,且执行型 Caspase 不能自剪切激活,只能通过结构域依赖启动型 Caspase 活化来激活,触发该过程的方式可以是细胞表面死亡受体结合的反应(外源性凋亡途径)或细胞内信号的反应(内源性凋亡途径)。

1.2.2 BCL-2 家族: BCL-2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)是当前

细胞凋亡研究中最受重视的原癌基因, BCL-2 蛋白是 BCL 蛋白家族的第一个成员,目前该家族成员已扩充至 20 多个,根据功能的差异可以分为两大类:抗凋亡和促凋亡类蛋白。BCL-2 同源结构域包括 BAX、BAK、BOK 等多域效应蛋白及 BH3-only 蛋白如 NOXA、PUMA、BIM、BIK、BID 等,对于细胞凋亡有正向调控作用。同时, BCL-2 家族的抗凋亡蛋白,如 BCL-2、BCL-XL、BCL-w、MCL-1、BCL-2A1 等则对细胞凋亡具有负调控作用<sup>[6]</sup>。

## 2 中药诱导鼻咽癌细胞凋亡的机制研究

2.1 中药单体及有效成分干预凋亡相关基因及信号通路诱导鼻咽癌细胞凋亡

2.1.1 下调 BCL-2/Bax 比例: Bax 和 BCL-2 作为 BCL-2 家族中的细胞凋亡调控因子,通过诱导构成同或异二聚体的形式改变线粒体膜的通透性,从而对细胞的生死做出决策。其中, Bax 为促凋亡蛋白, BCL-2 则为凋亡抑制蛋白。BCL-2/Bax 之间功能的相互抑制关系,被喻为调节细胞凋亡的变阻器,是细胞凋亡的关键因素。当 BCL-2 的表达量占优势时,抑制细胞凋亡;当 Bax 的表达量占优势时,则促进细胞凋亡。Zhou 等<sup>[13]</sup>发现黄芪提取物黄芪多糖(APS)通过下调 BCL-2/Bax 比值,增加了 Caspase 蛋白在鼻咽癌细胞和异种移植模型中的表达,与顺铂联用时增强了顺铂的抗增殖和诱导凋亡作用。蒋学范等<sup>[14]</sup>研究发现,从丹参中提取的水溶性成分丹酚酸 B 具有促使鼻咽癌细胞凋亡的作用,可以通过下调 BCL-2 表达,进而激活 Caspase,诱导鼻咽癌细胞凋亡。余张宁<sup>[15]</sup>发现灵芝中性三萜是灵芝抗鼻咽癌主要活性成分,进一步研究发现灵芝中性三萜呈剂量依赖性的下调 BCL-2 表达,上调 Bax 表达,降低 BCL-2/Bax 的比例,以此来调控鼻咽癌 CNE2 细胞线粒体凋亡途径。针对鼻咽癌细胞体外实验的研究,还有黄芩提取物黄芩苷、金花茶水提取物、雷公藤红素、茶黄素、草果挥发油与臭椿酮均可以 Bax、BCL-2 为靶点诱导鼻咽癌细胞凋亡<sup>[16-21]</sup>。另外,还有研究发现槲皮素能下调 BCL-2/Bax 的比例,但 Caspase-3 并没有被检测到切割激活,进一步检测发现胞质内 AIF、Cyt-C 表达未出现上调,说明槲皮素诱导 CNE2 细胞发生凋亡的主要机制是通过下调 BCL-2/Bax 比例激活非 Caspase 依赖性凋亡途径<sup>[22]</sup>。

2.1.2 上调 p53: 研究显示,损伤细胞发生凋亡很大程度上取决于 p53 依赖的下游信号通路激活水平的高低<sup>[23]</sup>。周颖等<sup>[24]</sup>发现穿心莲提取物穿心莲内酯可通过影响 SIRT3 蛋白的表达调控其下游凋亡相关蛋白 p53 的水平,进而诱导鼻咽癌细胞凋亡。余展鹏等<sup>[25]</sup>采用黄芩提取物黄芩素体外作用于鼻咽癌 CNE2 细胞时,随着其药物浓度的增加,细胞内 Caspase-3 的 mRNA 表达水平呈现上调趋势,其蛋白活性同步增强。此外,使用黄芩素后,鼻咽癌 CNE2 细胞中 p53 的 mRNA 表达也呈现上调趋势,结果提示黄芩素可以通过上调 p53 启动 Caspase 依赖途径引发细胞凋亡。有研究发现,姜黄科、牻牛儿苗科、杜鹃科等植物中的一种单环倍半萜类化合物吉马酮也可以通过上调 p53 的表达进而诱导鼻咽癌细胞凋亡<sup>[26]</sup>。

2.1.3 抑制 PI3K/Akt 信号通路: PI3K/Akt 通路与细胞增殖、侵袭和迁移相关<sup>[27]</sup>。激活后的 Akt 通过磷酸化下游的 mTOR 等靶蛋白抑制肿瘤细胞凋亡,也可通过抑制 Caspase-9 活性来

阻断凋亡级联反应的激活<sup>[28]</sup>。Zhang 等<sup>[29]</sup>发现紫草素在体外对鼻咽癌细胞具有明显诱导凋亡的效应,进一步的研究显示紫草素下调了鼻咽癌细胞中 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白的表达,而加入 PI3K/Akt 信号通路的诱导剂后在很大程度上消除了紫草素对鼻咽癌细胞诱导凋亡的作用,说明紫草素通过使 PI3K/Akt 信号通路失活来诱导鼻咽癌细胞产生凋亡。郭利培等<sup>[30]</sup>证实了吴茱萸碱能够诱导鼻咽癌细胞凋亡,进一步研究发现吴茱萸碱可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,进而调控凋亡相关蛋白 XIAP、Survivin 的表达水平。周芳亮等<sup>[31]</sup>证实了小檗碱与人参皂苷 Rg3 的协同作用,并且发现其可通过下调 PI3K/Akt 信号通路关键蛋白 PI3K110 $\alpha$ 、p-Akt 的表达,最终诱导鼻咽癌 CNE2 细胞凋亡。此外,还有相关研究发现黄芪、辣椒素、姜黄、虎杖等中药有效成分或提取物可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥诱导鼻咽癌细胞凋亡的作用<sup>[32-35]</sup>。

2.1.4 调控 MAPK 信号通路: MAPK 家族是一类蛋白激酶,也被称为丝裂原活化蛋白激酶,其在生长、分化和凋亡等重要的信号传导途径中发挥着非常重要的调控作用,该家族成员主要包括 ERK1/2、p38 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)等。Fan 等<sup>[36]</sup>通过网络药理学、分子对接技术和实验验证等手段验证了血根碱可以通过抑制 MAPK/ERK 信号通路诱导鼻咽癌细胞凋亡。李亚洲等<sup>[37]</sup>经过 Hoechst 凋亡染色试验发现,使用经甲醇提取的青天葵可引起 CNE-2 细胞凋亡。在进行 ERK1/2 蛋白检测时,发现随着给药浓度的增加,p-ERK1/2 蛋白表达水平逐渐下降,同时其上游蛋白 p-c-Raf 的表达也随之降低,说明青天葵甲醇提取物可能是通过抑制 ERK 信号通路引起 CNE-2 细胞凋亡。此外,氧化苦参碱、香叶木素、高丽槐素也能通过下调 MAPK/ERK 通路的表达水平进而诱导鼻咽癌细胞凋亡<sup>[38-40]</sup>。

2.1.5 诱导活性氧(ROS)产生:氧化应激(OS)是细胞在受到内外部环境刺激的情况下,产生过量 ROS 的一种生物学现象<sup>[41-42]</sup>。ROS 水平的额外激增会引起 DNA、蛋白质和脂质的氧化损伤,使线粒体功能受损,激活线粒体途径从而引发细胞凋亡。鲁星月等<sup>[43]</sup>发现冬凌草甲素对耐顺铂鼻咽癌细胞的增殖表现出明显的抑制效果,并引发凋亡反应,该效果可能是通过激活细胞内 ROS 的生成,调节 Mcl-1、Bcl-2、Bax、Bak 等凋亡相关蛋白实现的。还有研究表明,海南五指山裸花紫珠、葛根素也可通过促进肿瘤细胞内氧化应激而诱导鼻咽癌细胞的凋亡<sup>[44-45]</sup>。

2.1.6 其他:中药单体及有效成分还能通过调控其他基因、信号通路诱导鼻咽癌细胞凋亡,目前相关研究包括苦参注射液、红景天苷、仙鹤草提取物、枸杞皂苷、积雪草苷、银杏提取物银杏酸等<sup>[46-51]</sup>。

2.2 中药复方通过多种途径诱导鼻咽癌细胞凋亡 田道法基于“气虚染毒”理论创制了益气解毒方,在临床上根据患者病情随证加减,针对鼻咽癌的不同阶段根据其证候特点调整处方用药,获得了良好的临床疗效<sup>[52]</sup>。益气解毒方由黄芪、党参、黄连、天花粉、白花蛇舌草、茯苓、甘草组成,研究显示,益气解毒方在体外能通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、下调 CD44/Ras 信号通路、诱导自噬、抑制 MAPK/ERK 信号通路等多种途径诱

导鼻咽癌细胞凋亡进而发挥抗肿瘤效应<sup>[53-56]</sup>。鼻咽解毒颗粒成分为黄芪、茯苓、甘草、金银花、黄芩、玄参、射干,适用于体虚合并热毒的鼻咽癌高危人群预防;鼻咽解毒增强剂在颗粒基础上添加了七叶一枝花、薏苡仁、石上柏、五指毛桃等,主要治疗体质不虚但热毒较重的鼻咽癌患者。周小军等<sup>[57]</sup>的研究证实鼻咽解毒颗粒及增强剂均可有效促进鼻咽癌细胞凋亡,且对正常鼻咽上皮细胞毒性较低,具备良好的抗肿瘤效应。菌毒清颗粒由板蓝根、穿心莲、金银花等多味药材加工而成,在其有效性研究中发现菌毒清颗粒可通过下调 Mcl-1 和 BCL-xL,上调 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9,促进人鼻咽癌细胞凋亡<sup>[58-59]</sup>。

### 3 小结与展望

中药作为一种我国特有的抗癌药物资源,对于诱导鼻咽癌细胞凋亡具有潜在的治疗作用。本综述总结了多种中药单体及复方在诱导鼻咽癌细胞凋亡的机制。中药单体及有效成分主要通过下调 BCL-2/Bax 比例、上调 p53、抑制 PI3K/Akt 信号通路、调控 MAPK 信号通路、诱导 ROS 的产生等多种途径诱导鼻咽癌细胞凋亡;中药复方则依靠多成分、多途径、多靶点的整体生物学效应发挥抗肿瘤作用。综合研究成果表明,中药通过多种复杂的机制作用于鼻咽癌细胞,具有潜在的抗肿瘤活性。然而,现有研究仍存在一些局限性,需要进一步深入探索中药在治疗鼻咽癌中的作用机制,为临床应用提供更多有效的证据支持。期待未来能够有更多关于中药治疗鼻咽癌的深入研究,推动中药在肿瘤治疗领域的应用和发展。

### 参考文献

- [1] Chen YP, Chan A, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Lancet* 2019, 394 (10192): 64-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30956-0.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin* 2021, 71 (3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [3] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志* 2023, 45 (3): 212-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220922-00647.
- [4] D'Arcy MS. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Cell Biol Int* 2019, 43 (6): 582-592. DOI: 10.1002/cbin.11137.
- [5] Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signaling pathways by reactive oxygen species [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863 (12): 2977-2992. DOI: 10.1016/j.bbamer.2016.09.012.
- [6] Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol* 2020, 17 (7): 395-417. DOI: 10.1038/s41571-020-0341-y.
- [7] Pistrutto G, Trisciuoglio D, Ceci C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: Function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging (Albany NY)* 2016, 8 (4): 603-619. DOI: 10.18632/aging.100934.
- [8] Kesavardhana S, Malireddi R, Kanneganti TD. Caspases in cell death,

- inflammation and pyroptosis[J]. *Annu Rev Immunol* 2020 ,38: 567-595. DOI: 10.1146/annurev-immunol-073119-095439.
- [9] Pinkaew D , Chattopadhyay A , King MD , et al. Fortilin binds IRE1alpha and prevents ER stress from signaling apoptotic cell death [J]. *Nat Commun* 2017 ,8( 1) : 18. DOI: 10.1038/s41467-017-00029-4.
- [10] Ghosh S , Adhikary A , Chakraborty S , et al. Cross-talk between endoplasmic reticulum ( ER) stress and the MEK/ERK pathway potentiates apoptosis in human triple negative breast carcinoma cells: Role of a dihydropyrimidone nifetepimide [J]. *J Biol Chem* 2015 ,290( 7) : 3936-3949. DOI: 10.1074/jbc.M114.594028.
- [11] An W , Lai H , Zhang Y , et al. Apoptotic pathway as the therapeutic target for anticancer traditional chinese medicines [J]. *Front Pharmacol* 2019 ,10: 758. DOI: 10.3389/fphar.2019.00758.
- [12] Green DR , Lambi F. Cell death signaling [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015 ,7( 12) : a006080. DOI: 10.1101/cshperspect.a006080.
- [13] Zhou Z , Meng M , Ni H. Chemosensitizing effect of astragalus polysaccharides on nasopharyngeal carcinoma cells by inducing apoptosis and modulating expression of Bax/Bcl-2 ratio and caspases [J]. *Med Sci Monit* 2017 ,23: 462-469. DOI: 10.12659/msm.903170.
- [14] 蒋学范 , 张大勇 , 胡未鸣 , 等. 丹酚酸 B 对人鼻咽癌细胞株 CNE-2 增殖、凋亡的影响及机制研究 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科* , 2021 ,28( 5) : 265-268. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2021.05.001.
- [15] 余张宁. 灵芝中性三萜对人鼻咽癌 CNE2 细胞增殖和凋亡的影响 [D]. 福州: 福建医科大学 2020.
- [16] Guo J , You H , Li D. Baicalin exerts anticancer effect in nasopharyngeal carcinoma in vitro and in vivo [J]. *Oncol Res* 2019 ,27( 5) : 601-611. DOI: 10.3727/096504018X15399945637736.
- [17] 吴伟铭 , 沈洁 , 张可锋 , 等. 金花茶水提物对鼻咽癌 CNE-1 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *壮瑶药研究* 2022( 1) : 176-184.
- [18] 王婷. 雷公藤红素促鼻咽癌细胞 CNE-1 凋亡的网络药理学分析和体内外初步机制研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学 2022.
- [19] 黄夏宁 , 余展鹏 , 钟艳平 , 等. 茶黄素对人鼻咽癌 CNE2 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *中药材* , 2019 ,42( 2) : 393-398. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2019.02.034.
- [20] 高鸣乡 , 蒋佩文 , 李敏惠 , 等. 草果挥发油诱导鼻咽癌 6-40B 细胞凋亡的机制研究 [J]. *天然产物研究与开发* 2021 ,33( 6) : 992-997. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.6.013.
- [21] 郭娟. 臭椿酮对人鼻咽癌 CNE-2 细胞增殖、细胞周期及凋亡影响的研究 [D]. 南宁: 广西医科大学 2019.
- [22] 陈秋生 , 林春燕 , 何康 , 等. 槲皮素诱导人鼻咽癌 CNE2 细胞发生 Caspase 非依赖性细胞凋亡的研究 [J]. *安徽医科大学学报* , 2019 ,54( 7) : 1038-1041. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.07.007.
- [23] 苏路路 , 管博文 , 樊飞跃 , 等. 衰老细胞清除剂研究进展 [J]. *中国药理学通报* , 2019 ,35( 10) : 1333-1337. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4978.2019.10.001.
- [24] 周颖 , 李洪水 , 王宸 , 等. 穿心莲内酯通过影响 SIRT3-p53 信号通路诱导鼻咽癌 C666-1 细胞凋亡的机制研究 [J]. *南开大学学报: 自然科学版* 2020 ,53( 1) : 106-112.
- [25] 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. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.04.021.
- [26] 刘建军 , 赵莹莉 , 唐海涛 , 等. 吉马酮通过 HBXIP/p53 信号通路诱导 A549、CNE-1、HepG2 细胞凋亡 [J]. *药物评价研究* , 2023 ,46( 5) : 1024-1031. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.05.011.
- [27] Liu H , Zhao J , Fu R , et al. The ginsenoside Rk3 exerts anti-esophageal cancer activity in vitro and in vivo by mediating apoptosis and autophagy through regulation of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *PLoS One* 2019 ,14( 5) : e216759. DOI: 10.1371/journal.pone.0216759.
- [28] 郁然然 , 周慧 , 吴也可 , 等. 中医药通过 mTOR 途径调节细胞凋亡与自噬的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志* 2019 ,25( 4) : 218-224. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20190332.
- [29] Zhang J , Zhou J , Xiao S. Shikonin inhibits growth invasion and glycolysis of nasopharyngeal carcinoma cells through inactivating the phosphatidylinositol 3 kinase/AKT signal pathway [J]. *Anticancer Drugs* 2020 ,31( 9) : 932-941. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000920.
- [30] 郭利培 , 刘洁 , 张文青 , 等. 吴茱萸碱调控 PI3K/AKT 信号通路抑制鼻咽癌细胞增殖和诱导凋亡 [J]. *湖南中医药大学学报* 2023 ,43( 4) : 612-618. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2023.04.006.
- [31] 周芳亮 , 胡晶 , 蒯婷 , 等. PI3K/Akt 信号通路在小檗碱联合人参皂苷 Rg3 诱导鼻咽癌细胞凋亡中的调控作用 [J]. *中国药理学通报* 2021 ,37( 1) : 43-52. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4978.2021.01.009.
- [32] 蒯婷 , 彭佳欣 , 陶阳阳 , 等. 黄芪甲苷通过 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导鼻咽癌细胞自噬和凋亡 [J]. *中国实验方剂学杂志* 2023 ,29( 24) : 113-121. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230726.
- [33] 尹倩 , 李斯斯 , 饶兴旺 , 等. 辣椒素通过 PI3K/AKT 信号通路对鼻咽癌细胞增殖、凋亡及侵袭的抑制作用 [J]. *中国卫生检验杂志* , 2021 ,31( 16) : 1966-1970.
- [34] Li X , Liu H , Wang J , et al. Curcumin induces cell cycle arrest and apoptosis by inhibiting IGF-1R/PI3K/Akt signaling pathway in human nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells [J]. *Phytother Res* 2018 ,32( 11) : 2214-2225. DOI: 10.1002/ptr.6158.
- [35] Xiong Y , Zhong W , Liu J , et al. Luteolin isolated from polygonum cuspidatum is a potential compound against nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biomed Res Int* , 2022 ,2022: 9740066. DOI: 10.1155/2022/9740066.
- [36] Fan JY , Liu J , Zhang WQ , et al. Anti-Nasopharyngeal carcinoma mechanism of sanguinarine based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Medicine ( Baltimore)* 2023 ,102( 48) : e36477. DOI: 10.1097/MD.00000000000036477.
- [37] 李亚洲 , 周燕园 , 白红妍 , 等. 青天葵甲醇提取物通过 ERK 信号通路诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡 [J]. *中国现代应用药学* 2021 ,38( 16) : 1928-1933. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.16.002.
- [38] 陈琳 , 张瑶 , 杨华柯 , 等. 氧化苦参碱通过 MAPK/ERK 途径抑制鼻咽癌 CNE2 细胞增殖和诱导凋亡 [J]. *中华中医药杂志* 2019 ,34( 9) : 4306-4309.
- [39] 周本益 , 戴珊 , 陈斌. 香叶木素通过调控 p38/JNK 信号通路对鼻咽癌 CNE2 细胞凋亡和增殖的影响 [J]. *解放军医药杂志* 2020 ,32( 6) : 24-28. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.06.005.
- [40] 苏雯清 , 杨晓男 , 何文栋 , 等. 高丽槐素对鼻咽癌 CNE1 细胞增殖、迁移、凋亡的影响及机制 [J]. *广西医科大学学报* 2021 ,38( 2) :

- 258-264. DOI: 10.16190/j.cnki.45-4211/r.2021.02.007.
- [41] Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine [J]. Redox Biol, 2015, 4: 180-183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
- [42] Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review [J]. Curr Hypertens Rev, 2015, 11(2): 132-142. DOI: 10.2174/1573402111666150529130922.
- [43] 鲁星月, 时宗芬, 陈长江, 等. 冬凌草甲素对耐顺铂鼻咽癌细胞株 HNE1/DDP 凋亡的影响 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 68-73. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2020.01.006.
- [44] 苏乙花, 汪云鑫, 姜靖雯. 基于 Nrf2/ARE 信号通路探讨海南五指山裸花紫珠对鼻咽癌细胞顺铂诱导凋亡敏感性的作用及其机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 131-138. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20220296.
- [45] 赵琳, 巩楠, 常会敏. 葛根素对人鼻咽癌 CNE-1 细胞增殖、凋亡的影响及机制研究 [J]. 空军医学杂志, 2021, 37(5): 406-409. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3402.2021.05.011.
- [46] Wu Z, Wu C, Shi J, et al. Elucidating the pharmacological effects of Compound Kushen injection on MYC-P15-CCND1 signaling pathway in nasopharyngeal carcinoma—An in vitro study [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 315: 116702. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116702.
- [47] 吉杨松, 王晓光, 苟国兰, 等. 红景天苷通过 miR-99a-5p/IGF-1R 信号通路调节鼻咽癌细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(24): 4438-4445. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.24.005.
- [48] 王曼, 宋智斌. 仙鹤草提取物调控 miR-34c-5p 表达对鼻咽癌细胞增殖、凋亡的影响及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4806-4811. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.21.063.
- [49] 胡鹏刚, 张昌明. 枸杞皂苷通过调控 Suv39H1/JAK2/STAT3 通路对鼻咽癌细胞增殖、侵袭和凋亡的影响 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 27-33. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.006.
- [50] 李林, 付盈盈, 司应明. 积雪草苷通过 Vimentin/NLRP3 通路诱导鼻咽癌细胞凋亡研究 [J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(3): 293-296. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.03.004.
- [51] 彭振宇, 雷小林, 杨蕾, 等. 自拟解毒利咽汤联合调强适形放射治疗晚期鼻咽癌的效果及对血清 CEA、SCCAg 的影响 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(9): 944-948. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.011.
- [52] 余文雅, 田道法, 王贤文. 田道法教授基于“气虚染毒”学说治疗鼻咽癌临证经验总结 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2023, 31(1): 69-74. DOI: 10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2023.01.017.
- [53] 范婧莹, 刘洁, 蔺婷, 等. 益气解毒方通过 Wnt/β-catenin 信号通路诱导鼻咽癌 5-8F 细胞凋亡 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(7): 876-881. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.07.003.
- [54] He L, Zhou FL, Zou P, et al. Yi Qi Jie Du Formula and Salinomycin combination treatment mediates nasopharyngeal carcinoma stem cell proliferation, migration and apoptosis via CD44/Ras signaling pathway [J]. Digital Chinese Medicine, 2020, 3(4): 297-308. DOI: 10.1016/j.demed.2020.12.008.
- [55] 蔺婷, 罗晶婧, 周芳亮, 等. 益气解毒方通过诱导自噬促进鼻咽癌细胞凋亡的作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(10): 1149-1158. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2019.10.001.
- [56] 胡晶, 刘洁, 徐冰雁, 等. MAPK/ERK 信号通路在益气解毒方水提物诱导鼻咽癌细胞凋亡中的作用 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(11): 1613-1621. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4978.2019.11.024.
- [57] 周小军, 林葆睿, 蓝倩. 鼻咽解毒颗粒及其增强剂对鼻咽癌细胞 HNE1 增殖、侵袭及凋亡的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(7): 816-821. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2019.07.011.
- [58] 赵伟国, 张海勇, 唐蕾, 等. 菌毒清提取物诱导人鼻咽癌细胞 CNE-1、CNE-2 凋亡及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(1): 174-179. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.01.042.
- [59] 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. DOI: 10.1080/21691401.2019.1667815.

(收稿日期: 2024-03-13)

作者 · 编者 · 读者

## 关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

近期发现网上有冒用我刊名义进行非法征稿活动的情况, 我刊为此郑重声明如下: (1) 疑难病杂志社地址设在石家庄, 我社从未委托任何代理机构和个人开展组稿、征稿活动, 任何打着我刊名义进行收稿活动的个人或机构均属非法。(2) 根据国家新闻出版署的有关规定, 一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部, 其他任何冒用本刊名义, 在网上进行征稿及组稿的活动, 均属非法行为。(3) 作者来稿, 请直接通过本刊投稿网址进行投稿, 禁止发给个人, 收稿后本刊将尽快给予处理, 谨防上当受骗。

联系电话: 0311-85901735, 邮箱: ynbzz@163.com

投稿网址: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>