

## 基于网络药理学结合实验验证探讨桔梗皂苷D抗鼻咽癌的作用机制

雷本蓝<sup>1,2</sup>, 杨江平<sup>3</sup>, 陈艳芳<sup>4</sup>, 黄精纶<sup>2</sup>, 张希平<sup>2</sup>, 马灿芳<sup>2</sup>, 梁 钢<sup>2</sup>, 焦爱军<sup>2</sup>

(1. 广西医科大学第三附属医院, 南宁 530031; 2. 广西医科大学药学院, 南宁 530021; 3. 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤研究所, 杭州 310009; 4. 广西万通制药有限公司, 南宁 530003)

**摘要** **目的:**通过网络药理学方法与细胞实验技术,旨在深入探讨桔梗皂苷D抗鼻咽癌方面的作用机制。**方法:**通过 Pubchem、PharmMapper、GeneCards 数据库获取桔梗皂苷D及鼻咽癌对应靶点并取交集后输入 DAVID 数据库中进行 GO 和 KEGG 富集分析,通过 STRING 数据库和 Cytoscape 软件获取交集靶点蛋白互作网络(PPI)、“桔梗皂苷D—靶点—鼻咽癌—通路”网络模型,筛选获得相关信号通路及核心靶点,对排名前5的核心靶点和桔梗皂苷D进行分子对接。利用 CCK-8 法、平板克隆实验、伤口愈合实验、Calcein-AM/PI 染色分别评估桔梗皂苷D对鼻咽癌细胞增值、克隆形成、迁移和凋亡的影响,western blotting 检测 MAPK/ERK 通路相关蛋白表达水平。**结果:**网络药理学分析获得潜在治疗靶点 115 个,GO、KEGG 富集分析获得生物过程 309 个、细胞组分 44 个、和分子功能 83 个,信号通路 125 个,综合 PPI、“药物—靶点—鼻咽癌—通路”网络模型以及 KEGG 富集结果筛选获得 MAPK1、HRAS、GRB2、MAPK8、MAPK10 等 10 个核心靶点,其中 MAPK1 度值最高。分子对接结果显示,桔梗皂苷D与核心靶点有较好的结合活性。细胞实验结果显示,桔梗皂苷D可显著抑制鼻咽癌细胞的增殖、迁移及克隆形成能力,诱导凋亡,下调 p-ERK 蛋白表达(均  $P < 0.05$ )。**结论:**桔梗皂苷D可能通过降低 p-ERK 蛋白的表达,进而抑制 MAPK/ERK 信号通路的激活,从而发挥抗鼻咽癌的作用。

**关键词** 桔梗皂苷D;鼻咽癌;网络药理学;MAPK/ERK 信号通路

**中图分类号:**R969 **文献标志码:**A **文章编号:**1005-930X(2025)01-0065-09

**DOI:**10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.009

### Exploring the mechanism of platycodin D in inhibiting nasopharyngeal carcinoma based on network pharmacology combined with experimental validation

LEI Benlan<sup>1,2</sup>, YANG Jiangping<sup>3</sup>, CHEN Yanfang<sup>4</sup>, HUANG Jinglun<sup>2</sup>, ZHANG Xiping<sup>2</sup>, MA Canfang<sup>2</sup>, LIANG Gang<sup>2</sup>, JIAO Aijun<sup>2</sup>. (1. The Third Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530031, China; 2. School of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. Cancer Research Institute of the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 4. Guangxi Wantong Pharmaceutical Co., Ltd, Nanning 530003, China)

**Abstract** **Objective:** To delve into the underlying mechanism of platycodin D in inhibiting nasopharyngeal carcinoma (NPC) through a combination of network pharmacology and cellular experimental techniques. **Methods:** The corresponding targets of platycodin D and nasopharyngeal carcinoma were obtained from Pubchem, PharmMapper, and GeneCards databases, and their intersection was input into the DAVID database for Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis. The protein-protein interaction (PPI) network of the intersection targets and the “platycodin D-target-nasopharyngeal carcinoma-pathway” network model were obtained using the STRING database and Cytoscape software. Relevant signaling pathways and core targets were screened and obtained, and molecular docking was performed between the top five core targets and platycodin D. Cell counting kit-8 (CCK-8) assay, plate cloning experiment, wound healing experiment,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81960737)

[通信作者] 焦爱军, E-mail: 807249683@qq.com

[收稿日期] 2024-09-10

and Calcein-AM/PI staining were used to evaluate the effects of platycodin D on the proliferation, colony formation, migration and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells. Western blotting was employed to verify the expression levels of proteins related to the MAPK/ERK pathway. **Results:** Network pharmacology analysis identified 115 potential therapeutic targets. GO and KEGG enrichment analyses yielded 309 biological processes, 44 cellular components, 83 molecular functions, and 125 signaling pathways. By integrating PPI, drug-target-disease-pathway network models and KEGG enrichment results, 10 core targets including MAPK1, HRAS, GRB2, MAPK8, and MAPK10 were identified, with MAPK1 having the highest degree value. The molecular docking results showed that platycodin D had good binding activity with the core target. Cellular experiments revealed that platycodin D significantly inhibited NPC cell proliferation, migration, and colony formation, while inducing apoptosis and down-regulating the expression of p-ERK protein ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Platycodin D may exert its anti-NPC effects by inhibiting the activation of the MAPK/ERK signaling pathway through down-regulating the expression of p-ERK protein.

**Keywords** platycodin D; nasopharyngeal carcinoma; network pharmacology; MAPK/ERK signaling pathway

鼻咽癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一,多发于中国和东南亚地区,而国内又以两广地区发病率最高<sup>[1-3]</sup>,并且发病率每年呈上升趋势<sup>[4]</sup>。目前鼻咽癌的治疗,以放疗和化疗为主要手段<sup>[5-7]</sup>,但以顺铂为主的化疗手段,不仅毒副作用明显,且耐药情况越发严峻<sup>[8-9]</sup>。因此,寻找新的治疗药物,是极为迫切的。

桔梗皂苷D是从中药桔梗中分离提取的一种三萜类单体化合物,是传统中药桔梗的主要有效成分之一,其具有抗炎、抗肿瘤、保肝、调节免疫等药理活性<sup>[10]</sup>。研究表明,在HT-29结肠癌细胞中,桔梗皂苷D可通过上调Bax、下调Bcl-2的表达以及抑制MAPK通路中ERK表达和上调p38-JNK表达来诱导细胞凋亡,从而发挥抗癌作用<sup>[11]</sup>;通过抑制DEPDC 1B介导的上皮细胞转化为具有间质表型细胞的过程,从而起到抗胶质母细胞瘤作用<sup>[12]</sup>;通过诱导ROS介导的PI3K/AKT/mTOR信号转导的失活来阻断膀胱尿路上皮癌细胞的增殖<sup>[13]</sup>。综上所述,桔梗皂苷D有着显著的抗肿瘤药理活性,但其对鼻咽癌的药理作用,目前尚缺乏明确的认识。因此,本研究基于网络药理学的方法,旨在深入探讨桔梗皂苷D在治疗鼻咽癌方面的作用机制,并进行实验验证。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞和主要试剂

人鼻咽癌5-8F、HONE-1细胞系(中南大学湘雅中心实验室细胞库);桔梗皂苷D(货号:PU0086-

0010,成都普思生物科技股份有限公司);RPMI-1640培养(武汉普诺赛生命科技有限公司);胎牛血清(FBS,苏州依科赛生物科技股份有限公司);胰酶(含0.25%EDTA、北京索莱宝科技有限公司);CCK-8试剂盒(苏州优逸兰迪生物科技有限公司);Calcein-AM/PI活细胞/死细胞双染试剂盒(G1707-100T,武汉塞维尔生物科技有限公司);ERK兔单克隆抗体(11257-1-AP,武汉三鹰生物技术有限公司);磷酸化(p-)ERK兔单克隆抗体(AF1012,江苏亲科生物研究中心有限公司);GAPDH兔单克隆抗体(武汉三鹰生物技术有限公司)。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 细胞培养** 所有细胞均用含10% FBS的RPMI-1640培养基,在37℃、含5% CO<sub>2</sub>的培养箱中进行培养,后续实验用细胞均取自对数生长期。

**1.2.2 细胞活力检测** 取96孔板,每孔加入细胞悬液100 μL(含细胞 $5 \times 10^3$ 个),放于培养箱中培养24 h,接着加入含不同浓度桔梗皂苷D的新鲜培养基,分别培养24 h、48 h,之后用培养基:CCK-8(100:10)混合液替换旧培养基,每孔加110 μL,37℃避光孵育1.5 h,用酶标仪在波长450 nm处测量各组吸光度(A)值,计算细胞活力。细胞活力 $=[(A_s - A_b)/(A_c - A_b)] \times 100\%$ ,As:实验孔(含细胞、培养基、CCK-8、桔梗皂苷D),Ac:对照孔(含细胞、培养基、CCK-8,不含桔梗皂苷D),Ab:空白孔(含培养基、CCK-8,不含细胞、桔梗皂苷D)。

**1.2.3 活死细胞染色实验** 按“1.2.2项”下操作接种、培养细胞,加药培养48 h后用PBS轻柔润洗,按Calcein-AM/PI试剂盒提供的说明书进行细胞染色,

37 °C培养箱孵育 30 min 后置于荧光显微镜下对活细胞和死细胞分别进行拍照。

**1.2.4 平板克隆形成实验** 以每孔 800 个细胞密度接种于 6 孔板中,按“1.2.2 项”操作培养细胞,加药培养 24 h 后更换成新鲜培养基,每 2~3 d 进行换液。当观察到肉眼可见的细胞克隆团形成后,停止培养,并在室温下使用 4% 的多聚甲醛对细胞进行固定,随后进行结晶紫染色,清洗后晾干拍照,通过 Image J 软件进行细胞计数统计,计算克隆形成率。克隆形成率=克隆数/接种细胞数×100%。

**1.2.5 伤口愈合实验** 将细胞接种于 6 孔板中,待细胞完全长满覆盖后,用 10  $\mu$ L 无菌枪头在 6 孔板中每孔划 3 条平行竖线,用 PBS 洗去细胞碎片后,更换含 2% 胎牛血清和不同浓度桔梗皂苷 D 的新鲜培养基,培养过夜后换液(含 2% 胎牛血清不含药物的新鲜培养基),在培养 0 h、12 h、24 h 和 48 h 时,分别对细胞划痕进行拍照,用 Image J 软件对划痕区域面积进行统计,计算细胞迁移率。细胞迁移率=[(0 h 划痕面积-12 h/24 h/48 h 划痕面积)/0 h 划痕面积]×100%。

**1.2.6 桔梗皂苷 D 和鼻咽癌靶点预测** Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)“Compounds”项下,输入“platycodin D”检索获得其 2D 结构并下载,在 PharmMapper 数据库(<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/submitfile.html>)中输入下载的结构文件,获得桔梗皂苷 D 靶点,使用 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)将靶点名称转化为基因名称并去除重复项。把关键词“Nasopharyngeal carcinoma”输入 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)进行检索,获得鼻咽癌靶点。

**1.2.7 蛋白-蛋白相互作用网络(PPI)构建** 通过在线 jvenn 工具(<https://jvenn.toulouse.inrae.fr/app/example.html>)获得桔梗皂苷 D 与鼻咽癌交集靶点,用 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>)获得 PPI,导出其 TSV 文件并导入 Cytoscape 3.10.1 软件,使用 cytoHubba 插件 MCC 算法筛选出 TOP15 靶点。

**1.2.8 GO 功能注释、KEGG 通路富集结果的获取及可视化处理** 在 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)中输入交集靶点,以  $P<0.05$  筛选,获得 GO 功能、KEGG 通路的富集分析结果,用 RStudio 2023.12.1 软件对结果进行可视化处理。

**1.2.9 “药物-靶点-通路-疾病”网络模型构建**

将桔梗皂苷 D 与鼻咽癌交集靶点和 KEGG 富

集分析  $P$  值排序前 15 信号通路导入 Cytoscape 3.10.1,利用插件 CytoNCA,按照节点 degree 值筛选排名前 10 靶点。

**1.2.10 分子对接** 通过 Pubchem 网站(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)检索获取桔梗皂苷 D 结构文件,并利用 Chem3D 软件将 SDF 文件转化为 PDB 文件。从 PDB 数据库中检索获得受体蛋白。利用 pymol 2.6.0 软件对受体蛋白进行去水、去配体等操作,采用 AutoDockTools 软件对受体蛋白进行加氢、平衡电荷等修饰,利用 AutoDockVina 1.1.2 对受体蛋白与配体小分子进行分子对接,分析对接结果。对接结果使用 pymol 进行可视化。

**1.2.11 Western blotting 实验检测相关蛋白表达**

将细胞接种至 6 孔板中,培养 24 h 后,加入含不同浓度桔梗皂苷 D 的培养基处理 24 h,每孔加入 100  $\mu$ L RIPA 裂解液,4 °C 下离心 15 min,收集上清液,使用 BCA 法测定蛋白浓度。煮沸使蛋白变性,上样,用 10% SDS-PAGE 电泳分离蛋白后转移至 PVDF 膜,使用快速封闭液封闭 15 min,加入相应一抗于 4 °C 孵育过夜,用 TBST 洗膜 3 次,加入荧光二抗,室温孵育 1 h。ECL 化学发光显色,曝光、显影,Image J 软件分析蛋白条带灰度值,用 GAPDH 作为内参,计算目的蛋白相对表达量。

## 1.3 统计学方法

使用 Graphpad Prism 9.5 及 SPSS 27.0 软件进行数据统计分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 桔梗皂苷 D 对鼻咽癌细胞克隆形成和细胞迁移具有抑制作用**

平板克隆结果显示,15  $\mu$ mol/L 药物浓度组的克隆形成数相较于对照组明显减少( $P<0.001$ ),25  $\mu$ mol/L 药物浓度组几乎没有克隆形成( $P<0.001$ ),见图 1。伤口愈合实验结果可以看出,随着桔梗皂苷 D 浓度的逐渐升高,其对鼻咽癌细胞迁移的抑制作用显著增强( $P<0.05$ ),见图 2。

**2.2 桔梗皂苷 D 可抑制鼻咽癌细胞的活力**

CKK-8 结果显示,相较于对照组,随着桔梗皂苷 D 浓度的增加,鼻咽癌细胞的活力显著降低,呈一定的时间及剂量依赖性。药物作用于细胞 24 h、48 h 后,5-8F 的 IC<sub>50</sub> 分别为 16.26  $\mu$ mol/L、13.52  $\mu$ mol/L,



HONE-1 的 IC<sub>50</sub> 分别为 18.11  $\mu\text{mol/L}$ 、15.26  $\mu\text{mol/L}$ ，见图 3。

活死细胞染色实验中，Calcein-AM 对活细胞染色、PI 对死细胞进行染色，荧光显微镜下分别呈绿光、红光。结果显示，5-8F、HONE-1 细胞，经桔梗皂苷 D 处理 48 h 后，与对照组相比，在 15  $\mu\text{mol/L}$ 、25  $\mu\text{mol/L}$  药物浓度下死亡细胞明显增加 ( $P <$

0.05)，见图 4。

### 2.3 桔梗皂苷 D 治疗鼻咽癌潜在靶点

由 PharmMapper、GeneCards 数据库获得桔梗皂苷 D 靶点 299 个，转化为基因名称，去除重复项后得靶点 288 个，鼻咽癌靶点 2 880 个。将桔梗皂苷 D 与鼻咽癌的靶点取交集，共有靶点 115 个，见图 5A。

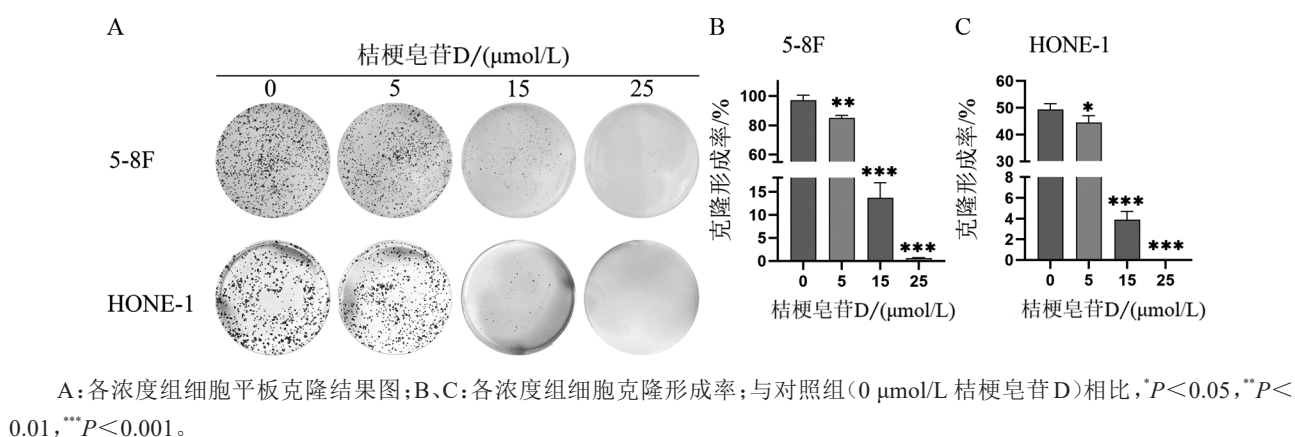


图1 桔梗皂苷D对鼻咽癌细胞克隆形成的影响

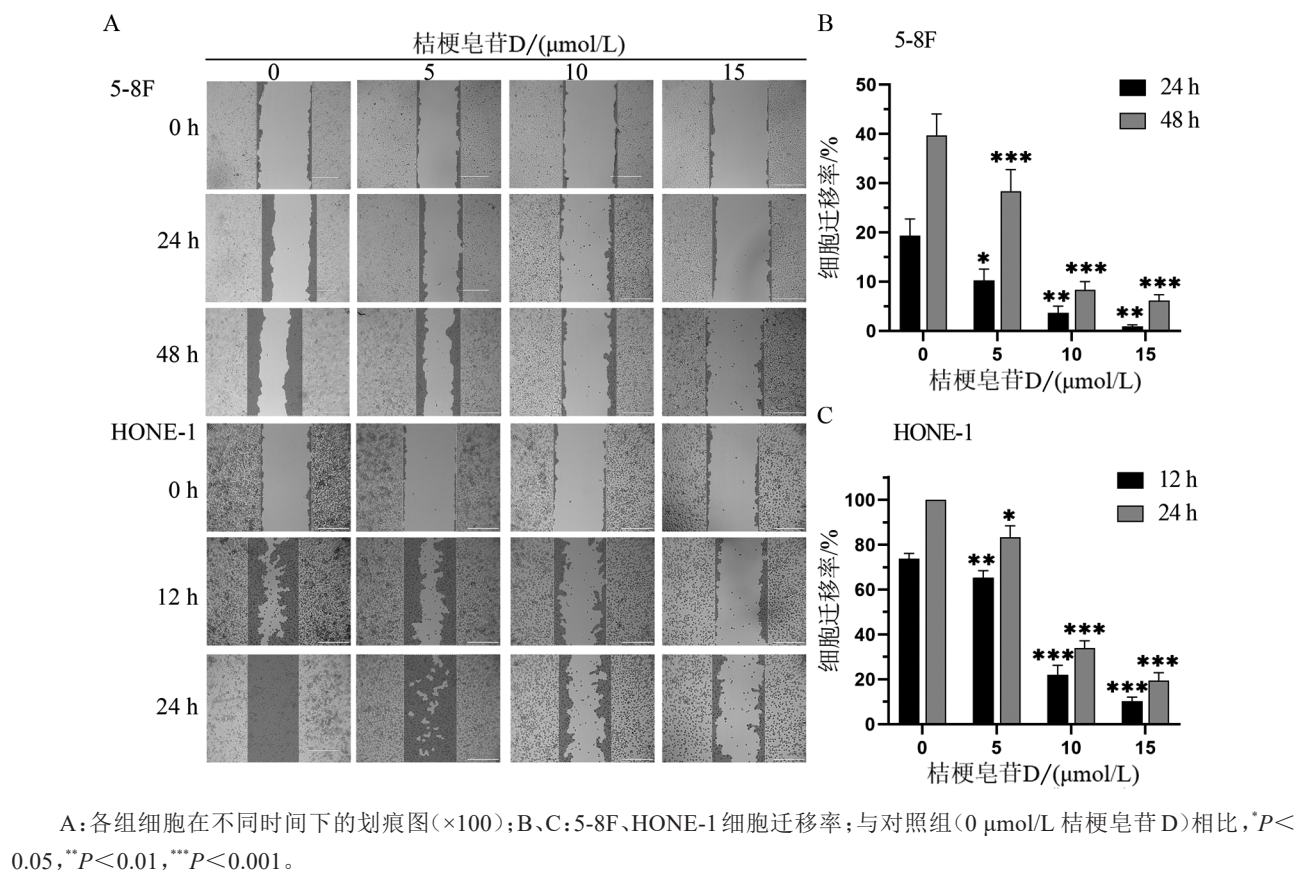


图2 桔梗皂苷D对鼻咽癌细胞迁移能力的影响

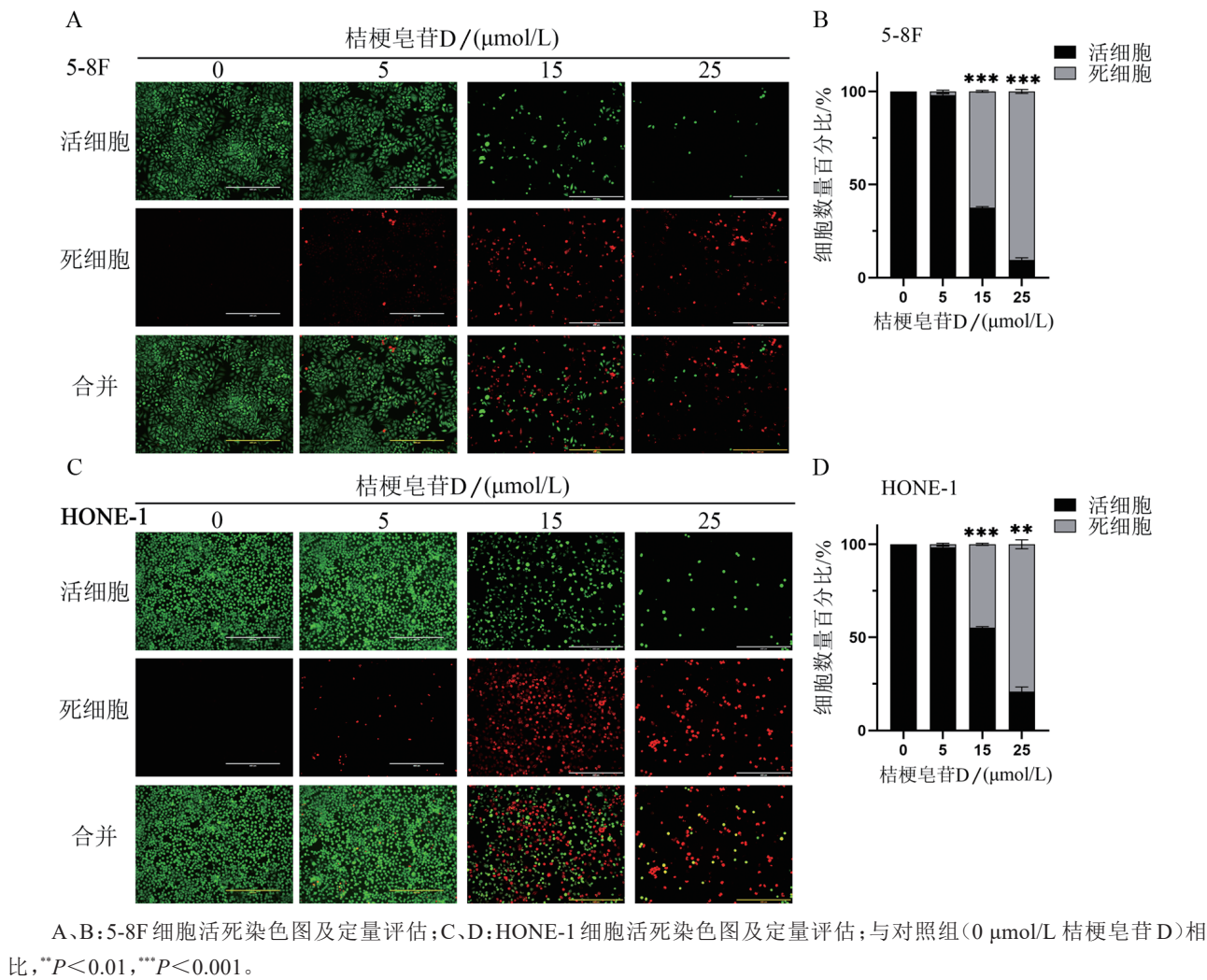
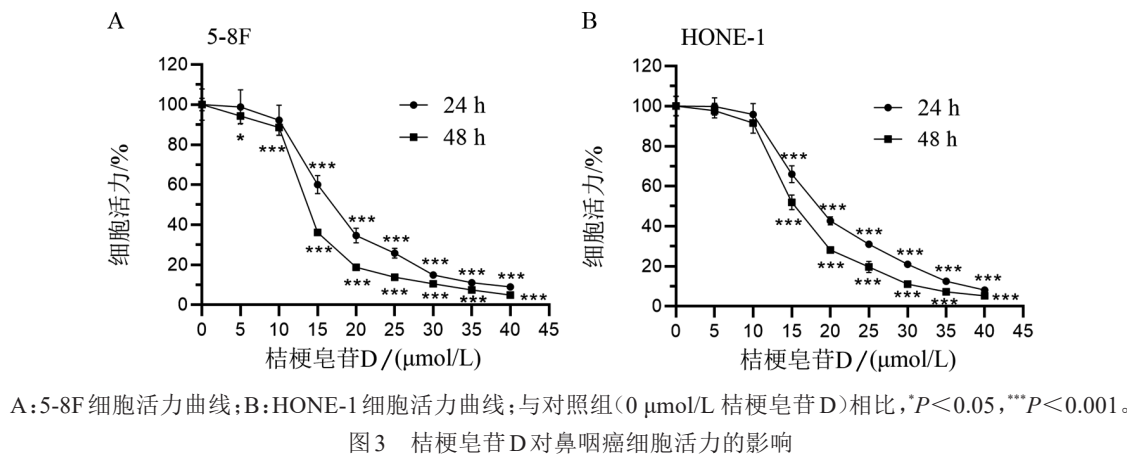


图4 桔梗皂苷D对鼻咽癌细胞增殖和存活的影响( $\times 100$ )

2.4 PPI分析

对交集靶点的PPI拓扑分析显示:有114个节点和1 253条连线,筛选获得排名前15的靶点:

PPARG、JAK2、HSP90AA1、MAPK1、MMP9、ANXA5、MDM2、SRC、ESR1、STAT1、EGFR、MMP2、IGF1、PARP1、ALB,并构建靶点PPI网络,见图5B。

GO 富集主要展示生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)3个方面,其中BP条目309个、CC条目44个、MF条目83个;KEGG通路富集分析获得相关信号通路125条。按照*P*值从小到大筛选,GO富集各组分各展示前8个条目、KEGG富集展示前20条通路,分别绘制气泡图,见图5C、图5D。

可知,BP主要包括磷酸化、细胞迁移的正向调控、细胞群体增殖的正向调控等;CC主要包括细胞外区域、胞质溶胶、受体复合物等;MF主要包括同种蛋白结合、蛋白酪氨酸激酶活性、核受体活性等。与癌症相关的信号通路主要有癌症通路、PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路、RAS信号通路等。

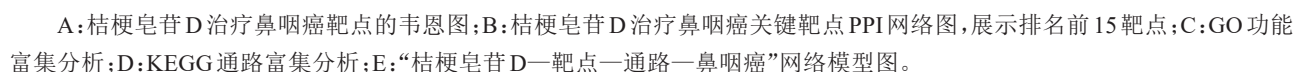


图5 桔梗皂苷D抗鼻咽癌的网络药理学分析



2.6 “药物—靶点—通路—疾病”网络分析

“药物—靶点—通路—疾病”网络图构建,见图5E。按照节点度值筛选获得排名前10的靶点,分别是MAPK1、HRAS、GRB2、MAPK8、MAPK10、MAPK12、MAPK14、EGFR、JAK2、IGF1,其中MAPK1度值最高。

2.7 分子对接结果分析

选取“2.6项”筛选获得的排名前5的靶点(MAPK1、HRAS、GRB2、MAPK8、MAPK10)作为受体与桔梗皂苷D作为配体进行分子对接验证,对接结合能均 $<-5$  kcal/mol,表明桔梗皂苷D与核心靶点具有较好的结合活性,见表1。其中MAPK1与桔梗皂苷D分子对接具体的成键信息如下:蛋白113TYR、189ALA与小分子形成疏水作用,15ARG、31ILE、108MET、109GLU、114LYS、151LYS、167ASP与小分子形成氢键,见图6。结合“2.4~2.6项”中结果分析,提示MAPK/ERK信号通路可能是桔梗皂苷D治疗鼻咽癌的关键信号通路,选取靶点MAPK1进行后续分子实验验证。

2.8 桔梗皂苷D对MAPK/ERK信号通路相关蛋白表达的影响

Western blotting结果显示:与对照组比较,各浓

度组中ERK总蛋白表达无明显差异( $P>0.05$ ),25  $\mu\text{mol/L}$  药物处理组p-ERK相对表达量显著降低( $P<0.001$ ),见图7。

表1 分子对接结果

靶点蛋白	PDB(ID号)	结合能/(kcal/mol)
MAPK1	2Y9Q	-7.7
HRAS	1CTQ	-8.3
GRB2	1BMB	-6.6
MAPK8	2XRW	-6.3
MAPK10	3OY1	-5.9

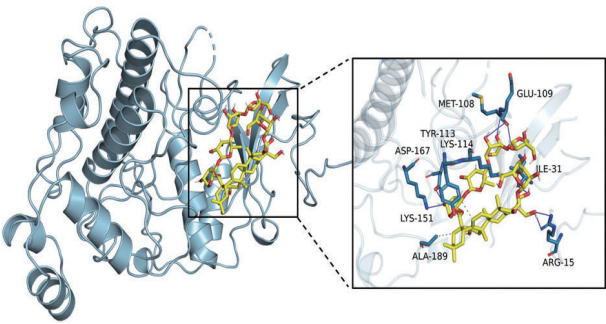
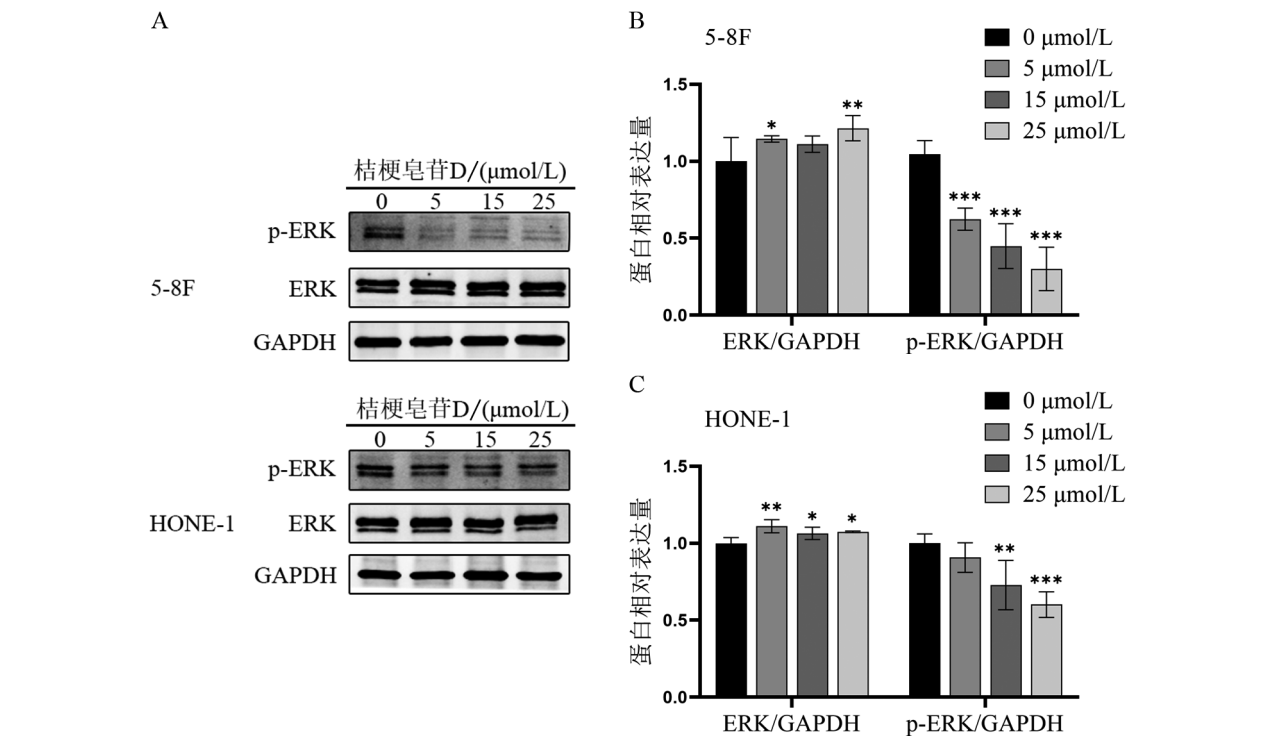


图6 MAPK1(PDB ID:2Y9Q)与桔梗皂苷D分子对接图



A: 各组细胞蛋白条带图;B、C: 5-8F、HONE-1 细胞 ERK、p-ERK 蛋白的相对表达量;与对照组(0  $\mu\text{mol/L}$  桔梗皂苷D)相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ 。

图7 桔梗皂苷D对MAPK/ERK信号通路相关蛋白表达水平的影响

### 3 讨论

桔梗皂苷D作为桔梗中提取的一种三萜类单体,近年来因其广泛的抗癌作用而备受关注。现有研究表明,桔梗皂苷D可以通过多途径、多靶点来抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移,诱导其凋亡,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[14-15]</sup>。本研究通过网络药理学结合实验验证的方法,深入探讨了桔梗皂苷D抗鼻咽癌的作用机制。

在实验验证部分,CCK-8实验、活死细胞染色实验、划痕实验、平板克隆实验结果显示,桔梗皂苷D在体外实验中展现出对鼻咽癌细胞5-8F和HONE-1的显著抑制效果,能够抑制其增殖、迁移和克隆形成能力,并促进细胞凋亡。

在基于网络药理学的分析中,筛选获得桔梗皂苷D靶点299个,鼻咽癌靶点2880个,进一步分析处理后获得交集靶点115个,通过交集靶点进行GO、KEGG富集分析,结果显示,桔梗皂苷D抗鼻咽癌作用与磷酸化、细胞迁移、细胞群体增殖、信号转导、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号转导等多个BP相关;在癌症通路、PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路上富集基因数较多。通过PPI网络结合“桔梗皂苷D—靶点—通路—鼻咽癌”网络模型拓扑分析结果,筛选出MAPK1、MAPK8、MAPK10、MAPK12、MAPK14等10个核心靶点,其中MAPK1靶点的度值最高。MAPK信号通路是由三级激酶模式组成的,具体包括MAPK激酶激酶、MAPK激酶以及MAPK。这3种激酶的依次激活,对细胞的增殖、凋亡和生长等起着关键的调节作用<sup>[16-17]</sup>。MAPK主要分成4个亚型:ERK、p38、JNK、ERK5<sup>[17]</sup>。细胞外信号调节激酶(ERK)包括ERK1(MAPK3)及其近亲ERK2(MAPK1),统称ERK1/2,ERK是MEK的唯一下游底物,在Raf-MEK-ERK级联通路中处于极为关键的地位,与肿瘤细胞的增殖、分化、转移、凋亡密切相关<sup>[18]</sup>。研究显示,香烟烟雾暴露可诱导小鼠ERK1/2磷酸化,激活MAPK/ERK信号通路,促进结肠肿瘤的发生<sup>[19]</sup>;维生素C可降低ROS依赖性ERK磷酸化水平,阻断MAPK/ERK通路,从而抑制BRAF突变型甲状腺癌细胞增殖<sup>[20]</sup>;LIM同源异型盒基因家族的转录因子LHX2

可通过诱导DUSP5和DUSP6磷酸酶的表达,引发ERK1/2去磷酸化,灭活MAPK/ERK信号通路,起到抗肝细胞癌和肝母细胞瘤作用<sup>[21]</sup>。丝裂原活化蛋白激酶(p38)分为p38 $\alpha$ (MAPK14)、p38 $\beta$ (MAPK11)、p38 $\gamma$ (MAPK12)和p38 $\delta$ (MAPK13);c-Jun氨基末端激酶(JNK)包括JNK1(MAPK8)、JNK3(MAPK10)。Tan等<sup>[22]</sup>发现重楼活性单体PP-22可以上调p-p38表达,激活p38MAPK通路诱导鼻咽癌CNE-2细胞凋亡;在腺病毒介导的A549肺癌细胞中,eIF5A1或eIF5A1<sub>K50A</sub>过表达可使p38、JNK磷酸化增加,诱导细胞凋亡<sup>[23]</sup>。此外,western blotting实验结果显示,桔梗皂苷D能显著抑制鼻咽癌细胞MAPK/ERK信号通路中p-ERK的表达。

综上所述,桔梗皂苷D展现出对鼻咽癌细胞的显著抑制效果,能够抑制其增殖、克隆形成和迁移,并促进鼻咽癌细胞凋亡,这一作用可能与抑制MAPK/ERK信号通路的激活密切相关。本研究可为桔梗皂苷D抗鼻咽癌治疗提供一定理论依据,但仍存在不足,有待后续更进一步的研究以及体内实验验证,以更全面地揭示桔梗皂苷D抗鼻咽癌的作用机制。

### 参考文献:

- [1] 杜云,张超,冯瑞梅,等.鼻咽癌的流行病学进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(9): 1237-1246.
- [2] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. The lancet, 2019, 94(10192):64-80.
- [3] ERNBERG I, 郑实兴, 周晓莹. 鼻咽癌的重新研究[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(9): 1227-1236.
- [4] 梁冠盈, 苗大壮, 范宁宁, 等. 1990—2019年中国鼻咽癌发病和死亡年龄-时期-队列分析及预测[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(7):391-398, 404.
- [5] 康敏. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2020版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(3):167-177.
- [6] TANG L L, CHEN Y P, CHEN C B, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer communications, 2021, 41(11):1195-1227.
- [7] POH S S, SOONG Y L, SOMMAT K, et al. Retreatment in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: current status and perspectives[J]. Cancer communications, 2021, 41(5):361-370.



- [8] ZHANG B, LI J, WANG Y J, et al. Deubiquitinase USP7 stabilizes KDM5B and promotes tumor progression and cisplatin resistance in nasopharyngeal carcinoma through the ZBTB16/TOP2A axis[J]. *Cell death and differentiation*, 2024, 31(3):309-321.
- [9] LI Z, LI C, YANG D, et al. Comparing the efficacy and safety of cisplatin and other platinum-based chemotherapies in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC cancer*, 2022, 22(1):616.
- [10] 邹葭霜, 单进军, 谢 彤, 等. 桔梗皂苷D的研究进展[J]. *中成药*, 2014, 36(4):823-827.
- [11] HAN S H, LEE J H, WOO J S, et al. Platycodin D induces apoptosis via regulating MAPK pathway and promotes autophagy in colon cancer cell[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2024, 172:116216.
- [12] OUYANG J, LI H M, WU G Y, et al. Platycodin D inhibits glioblastoma cell proliferation, migration, and invasion by regulating DEPDC1B-mediated epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *European journal of pharmacology*, 2023, 958:176074.
- [13] PARK C, CHA H J, LEE H S, et al. Induction of apoptosis through inactivation of ROS-dependent PI3K/Akt signaling pathway by platycodin D in human bladder urothelial carcinoma cells[J]. *General physiology and biophysics*, 2022, 41(4):263-274.
- [14] XIE L, ZHAO Y X, ZHENG Y, et al. The pharmacology and mechanisms of platycodin D, an active triterpenoid saponin from *Platycodon grandiflorus*[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2023, 141: 148853-1148853.
- [15] 王思宇, 王 宇. 桔梗皂苷D在抗肿瘤作用机制中的研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(9): 3226-3234.
- [16] QI M S, ELION E A. MAP kinase pathways[J]. *Journal of cell science*, 2005, 118(Pt16):3569-3572.
- [17] 姜 勇, 罗深秋. 细胞信号转导的分子基础与功能调控[M]. 北京: 科学出版社, 2005.
- [18] LIU F F, YANG X T, GENG M Y, et al. Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy[J]. *Acta pharmaceutica sinica B*, 2018, 8(4):552-562.
- [19] BAI X W, WEI H, LIU W X, et al. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites[J]. *Gut*, 2022, 71(12):2439-2450.
- [20] SU X, SHEN Z, YANG Q, et al. Vitamin C kills thyroid cancer cells through ROS-dependent inhibition of MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways via distinct mechanisms[J]. *Theranostics*, 2019, 9(15):4461-4473.
- [21] MOSCA N, KHOUBAI F Z, FEDOU S, et al. LIM homeobox-2 suppresses hallmarks of adult and pediatric liver cancers by inactivating MAPK/ERK and Wnt/Beta-Catenin pathways[J]. *Liver cancer*, 2021, 11(2):126-140.
- [22] TAN G X, WANG X N, TANG Y Y, et al. PP-22 promotes autophagy and apoptosis in the nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2 by inducing endoplasmic reticulum stress, downregulating STAT3 signaling, and modulating the MAPK pathway[J]. *Journal of cellular physiology*, 2019, 234(3):2618-2630.
- [23] TAYLOR C A, ZHENG Q F, LIU Z D, et al. Role of p38 and JNK MAPK signaling pathways and tumor suppressor p53 on induction of apoptosis in response to Ad-eIF5A1 in A549 lung cancer cells[J]. *Molecular cancer*, 2013, 12: 35.

本文引用格式:

雷本蓝, 杨江平, 陈艳芳, 等. 基于网络药理学结合实验验证探讨桔梗皂苷D抗鼻咽癌的作用机制[J]. *广西医科大学学报*, 2025, 42(1): 65-73. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.009

LEI B L, YANG J P, CHEN Y F, et al. Exploring the mechanism of platycodin D in inhibiting nasopharyngeal carcinoma based on network pharmacology combined with experimental validation[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2025, 42(1): 65-73. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.009