

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-03-004

· 综 述 ·
· REVIEW ·

黄酮类化合物抗鼻咽癌作用机制的研究进展

刘智强^a, 宋家乐^{bc}, 周燕园^{ade}

(桂林医学院 a.药学院, b.公共卫生学院, c.广西环境暴露组学与全生命周期健康重点实验室, d.广西药物分子发现与成药性优化重点实验室, e.广西药物分子筛选与成药性评价工程研究中心, 桂林 541199)

摘要 鼻咽癌是一种好发于鼻咽部黏膜上皮的恶性肿瘤, 具有易复发、早期易转移和恶性程度高等特点。目前, 临床上治疗鼻咽癌主要以放疗或者化疗为主, 但其引起的不良反应如腹泻、脱发等, 严重影响患者的生活质量。此外, 耐药性的产生是晚期鼻咽癌治疗失败的主要原因。黄酮类化合物具有良好的抗肿瘤、抗炎和抗氧化活性。近年来, 在鼻咽癌防治机制方面的研究表明, 黄酮类化合物可抑制鼻咽癌细胞增殖, 诱导鼻咽癌细胞凋亡, 调控鼻咽癌信号转导通路并有效增加对鼻咽癌的放疗和化疗敏感性。本文就黄酮类化合物防治鼻咽癌的作用机制研究进展作简要综述, 为后续深入研究及临床合理应用, 提供更多的科学依据和思路。

关键词: 黄酮类化合物; 鼻咽癌; 增殖; 凋亡; 信号通路

中图分类号: R739.63

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)03-0027-07

Research progress on the mechanism of flavonoids' anti nasopharyngeal carcinoma effect

LIU Zhiqiang^a, SONG Jiale^{bc}, ZHOU Yanyuan^{ade}

(a. College of Pharmacy, b. College of Public Health, c. Guangxi Key Laboratory of Environmental Exposomics and Entire Lifecycle Health, d. Guangxi Key Laboratory of Drug Discovery and Optimization, e. Guangxi Engineering Research Center for Pharmaceutical Molecular Screening and Drugability Evaluation, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Abstract Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant tumor that develops in the mucosal epithelium of the nasopharynx and is characterized by easy recurrence, early metastasis and high degree of malignancy. At present, clinical treatment of NPC is mainly based on radiotherapy or chemotherapy, but it

基金项目: 广西自然科学基金项目(2022GXNSFAA035603); 广西药物分子发现与成药性优化重点实验室开放课题(GKLPMDDO-2022-C01)。

第一作者: 刘智强, 硕士研究生, 研究方向为药物研发与转化。

通信作者: 周燕园, zyy@glmc.edu.cn。

causes adverse reactions such as diarrhea and hair loss, which seriously affect the quality of life of patients. The emergence of drug resistance is the main reason for the treatment failure of advanced NPC. Flavonoids belong to the secondary metabolites of plants and have good activities such as anti-tumor, anti-inflammatory and anti-oxidant. In recent years, studies on the mechanism of anti-NPC of flavonoids have gradually deepened and made significant progress. This mainly focuses on these aspects, in which flavonoids inhibit the proliferation of NPC cells, induce apoptosis of NPC cells, regulate the signaling pathway of NPC as well as increase the sensitivity of NPC to radiotherapy and chemotherapy. This paper provides a brief review on the progress of research on the mechanism of action of flavonoids in the prevention and treatment of NPC, in order to provide more scientific ideas and bases for the subsequent in-depth research and rational clinical application.

Keywords: flavonoids; nasopharyngeal carcinoma; proliferation; apoptosis; signaling pathway

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种源自鼻咽上皮的恶性肿瘤,其发病存在着独特的地理分布特征,主要在东南亚地区以及我国华南地区尤为高发。目前,鼻咽癌的发病原因与EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染、环境因素及食用过多的腌制类食品密切相关^[1]。由于鼻咽癌发生部位隐蔽,在早期无明显症状,约70%的患者确诊时已属于临床中晚期^[2]。对于晚期鼻咽癌的治疗,临床上多以放疗和化疗联合为主,但放疗和化疗会不可避免地引起患者出现呕吐、腹泻和脱发等不良反应以及导致耐药性的产生。因此,如何减少放、化疗耐药性的产生以及降低不良反应是鼻咽癌治疗的关键,寻求一种效果好、毒性低的化合物变得尤为重要。

黄酮类化合物属于植物的次生代谢产物,其基本结构由两个苯环通过一个杂环吡喃环相连,呈现C₆-C₃-C₆的排列^[3]。近年来,随着对天然药物活性成分的不断深入挖掘,黄酮类化合物被发现具有良好的抗肿瘤、抗病毒、降血糖、抗氧化、降血脂、抗炎、抗骨质疏松等生物活性,已被广泛应用于治疗癌症、心血管疾病、骨质疏松症、炎症性疾病等^[4]。目前,黄酮类化合物对鼻咽癌的活性作用研究主要集中在抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞迁移和侵袭、增加放化疗敏感以及调控鼻咽癌相关信号通路等方面^[5]。本文综述异甘草素、槲皮素、木犀草素、黄芩

苷、高丽槐素、柳穿鱼黄素、甘草查尔酮A、木犀草素-7-O-葡萄糖苷、三叶豆紫檀苷、桑辛素、黄腐酚、小豆蔻素、二氢杨梅素、淫羊藿素、汉黄芩苷等黄酮类化合物抗鼻咽癌活性及其作用机制,为黄酮类化合物应用于鼻咽癌的治疗提供更多的参考。

1 黄酮类化合物抑制鼻咽癌细胞增殖

细胞增殖是生物体的重要生命特征,以细胞分裂的形式产生新的细胞,以此来补充机体中衰老或者死亡的细胞。但由于癌细胞易发生基因突变、细胞周期异常、逃避免疫系统的攻击等,使得癌细胞无限增殖,肿瘤不断生长并向周围组织扩散和侵袭。因此,抑制癌细胞增殖,是治疗癌症的重要手段之一^[6]。WANG等^[7]通过采用以低分化型鼻咽癌CNE-2细胞建立鼻咽癌裸鼠移植瘤模型发现,通过异甘草素干预能够降低致癌基因miR-32的表达,并通过靶向调控肿瘤抑制因子2(large tumor suppressor kinase 2, LATS2)可显著减小裸鼠移植瘤的体积,从而发挥抗肿瘤生物活性。槲皮素通过降低低分化型鼻咽癌细胞CNE-1和CNE-2中PI3K、AKT1、p-AKT1、mTOR的蛋白表达,并下调CDK2和CCND1的蛋白表达以及上调CDKN1A的蛋白表达,抑制细胞周期从G0/G1期向G2/M期的转换,进而有效地降低鼻咽癌细胞的增殖活性^[8]。增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)是细胞增殖

的重要标志物之一,可通过提高 DNA 聚合酶和核苷酸切割酶的活性,促进 DNA 合成和修复,从而加速肿瘤细胞的增殖^[9]。XIONG 等^[10]研究结果表明,低分化型鼻咽癌细胞 CNE-2 经木犀草素处理 36 h 后,PCNA 的蛋白表达水平显著降低,细胞周期阻滞在 G2/M 期,鼻咽癌细胞的增殖活性受到抑制。此外,黄芩苷的干预,能够提高鼻咽癌细胞 CNE-2 中自噬标志蛋白 LC3-II (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3-II) 和自噬启动基因 Beclin1 的表达,降低 p62 的蛋白表达,进一步下调 PCNA 的表达,通过诱导细胞自噬而抑制鼻咽癌细胞的增殖活性^[11]。

2 黄酮类化合物诱导鼻咽癌细胞凋亡

细胞凋亡是指细胞为维持内环境稳定,由相关基因调控细胞自主的有序死亡。但在鼻咽癌中,凋亡的正常调控机制常受到限制,使得癌细胞继续存活并不断增殖,因此研究针对凋亡的天然药物对治疗鼻咽癌具有重要意义^[12]。Bcl-2 家族以及 Caspase 家族在调节细胞凋亡中起着关键作用。Bcl-2 通过与 Bax 形成异源二聚体来发挥抗凋亡的作用,而 Caspase-3 则是被激活后,通过裂解包括聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 的多种底物蛋白,从而促进细胞凋亡^[13]。JIANG 等^[14]研究结果表明,高丽槐素干预能够提高低分化型的鼻咽癌细胞 CNE-1 和 CNE-2 中的促凋亡蛋白 Bax 表达,并通过促进 Caspase-3 和 Caspase-9 的成熟,使得 cleaved Caspase-3 和 cleaved PARP 等促凋亡蛋白的表达升高,从而诱导鼻咽癌细胞凋亡。此外,柳穿鱼黄素也能够改变低分化型鼻咽癌细胞 C666-1 的线粒体膜电位,从而产生大量 ROS,并激活下游凋亡的相关因子 Caspase-9 和 Caspase-3,从而诱导 C666-1 细胞凋亡^[15]。而 CHUANG 等^[16]研究结果表明,甘草查尔酮 A 通过促进 ERK1/2、p38 MAPK 和 JNK1/2 的活化,上调 cleaved Caspase-8、cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3 和 cleaved PARP 的表达,进而促进低分化型鼻咽癌细胞 HONE-1 凋亡。

3 黄酮类化合物调控鼻咽癌信号转导通路

3.1 PI3K/AKT 信号通路

磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 是一类特异性催化磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI) 磷酸化的激酶家族,能够通过与 AKT 蛋白 N 端的 PH 结构域结合,激活 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (phosphoinositide-dependent kinase-1, PDK-1) 后, PDK-1 和 PDK-2 分别磷酸化 AKT 蛋白的 Thr308 和 Ser473 位点,磷酸化的 AKT 进一步调控下游关键因子 Bcl-2 家族、Caspase 家族和 E-cadherin 蛋白等,从而参与细胞增殖、分化、凋亡以及迁移等过程。已有研究^[17]结果表明, PI3K/AKT 通路在鼻咽癌的发生、发展中发挥着至关重要的作用,其持续激活将会导致细胞异常增殖、促进癌细胞恶性转化并抑制凋亡。

HO 等^[18]研究结果表明,木犀草素-7-O-葡萄糖苷的干预将 NPC-039 和 NPC-BM 的细胞周期阻滞在 S 期和 G2/M 期,并显著抑制细胞的增殖活性。更重要的是,木犀草素-7-O-葡萄糖苷与 PI3K/AKT 通路抑制剂 LY294002 联合应用后,增强下游 PARP 的激活,提示木犀草素-7-O-葡萄糖苷可通过靶向调控 AKT 信号通路,上调促凋亡蛋白 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-8、cleaved Caspase-9、cleaved PARP、Bax、t-Bid 的表达,降低 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达,从而诱导鼻咽癌细胞 NPC-039 和 NPC-BM 凋亡。JIANG 等^[19]通过转录组测序和 KEGG 通路富集结果表明, PI3K/AKT 信号通路可能是三叶豆紫檀苷治疗鼻咽癌的潜在靶点。三叶豆紫檀苷以剂量依赖性降低低分化型鼻咽癌细胞 6-10B 和高分化型鼻咽癌细胞 HK1 中 p-PI3K 以及 p-AKT 的蛋白表达,使得细胞周期在 G0/G1 期停滞,抑制鼻咽癌细胞增殖、侵袭和转移。

3.2 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是广泛存在于真核细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,通过三级级联形式传递信

号,包括 MAPK 激酶激酶(MAP kinase kinase, MAP3K)、MAPK 激酶(MAP kinase kinase, MAP2K)和 MAPK。目前,MAPK 信号通路主要分为 4 个亚族:细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)、p38、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和 ERK5,其中 ERK、JNK 和 p38 的 MAPK 信号通路的异常激活通过促进鼻咽癌细胞增殖,血管的生成、侵袭、转移以及抑制细胞的凋亡,加速鼻咽癌的进展^[20]。

ERK1/ERK2 通路下游的关键因子基质金属蛋白酶-2(matrix Metalloproteinase-2, MMP-2),可通过降解细胞外基质成分,促使癌细胞侵入周围组织和血管,从而促进肿瘤的生长和扩散。同时,有研究结果^[21]表明,血浆中 MMP-2 表达水平的升高与鼻咽癌患者的淋巴结转移和低生存率密切相关。使用桑辛素分别处理人鼻咽癌细胞 HONE-1、NPC-39 和 NPC-BM 后,通过下调 ERK1/2 信号通路,抑制 MMP-2 的表达和活性,进而抑制鼻咽癌的侵袭和转移活性^[22]。JNK 通路可通过调控 Bcl-2 家族成员、Caspase 家族等凋亡相关蛋白的表达,参与凋亡的调控^[23]。黄腐酚能使 NPC-039 和 NPC-BM 的细胞周期阻滞在 G2/M 期,并显著抑制其细胞活性,进一步通过激活 JNK 通路,上调促凋亡蛋白 DR5、cleaved RIP、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-8、cleaved Caspase-9、cleaved PARP、Bim、Bak 以及下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,从而促进细胞凋亡^[24]。ERK1/ERK2 作为 TGF- β 1 调控的非 Smad 依赖性途径,被激活后会促进 PCNA、Survivin 的表达。刘洁等^[25]研究表明,TGF- β 1 在低分化型的 CNE-2 细胞中明显过表达,而黄芩苷的处理显著降低 TGF- β 1 及其下游 p-ERK1/2、PCNA 和 Survivin 的蛋白表达水平,CNE-2 细胞的增殖活性被抑制。

3.3 NF- κ B 信号通路

核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)是从成熟 B 淋巴细胞核中发现,在真核细胞内广泛分布,

并参与多种细胞生物学过程。NF- κ B 可通过调节内部信号通路和相关基因的表达来影响肿瘤的发生与发展,且 NF- κ B 的异常激活已被证实是鼻咽癌发病的重要原因之一^[26]。

相关研究^[27]结果表明,小豆蔻素能够通过降低低分化型的鼻咽癌细胞 CNE-2 中 p-NF- κ B p65、NF- κ B p65、IKK α 、IKK β 、p-I κ B α 和 I κ B α 的蛋白表达,抑制 NF- κ B 通路的异常激活,并减少该通路介导的 ROS 的生成,使得细胞周期阻滞在 G2/M 期,从而有效抑制 CNE-2 细胞增殖。此外,LI 等^[28]研究结果表明,CNE-2 细胞经二氢杨梅素干预 24 h 后,其细胞活性及克隆集落形成明显被抑制,同时通过二氢杨梅素的处理,进一步降低 p-IKK β 、p-IKK α 、I κ B α 、p65 的蛋白表达,并阻断 NF- κ B 亚基 p65 的核易位来抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)介导 NF- κ B 的激活,下调 Bcl-2 的蛋白表达水平,以及上调 Bax 的蛋白表达,进一步激活 Caspase-3,从而促进 CNE-2 细胞凋亡的发生。

3.4 JAK-STAT 信号通路

Janus 激酶(Janus kinases, JAKs)是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶,可接收多种细胞因子作用的信号,进一步通过信号转导子和转录激活子(signal transducers and activators of transcription, STATs)激活下游的靶因子,而发挥调控作用。相关研究^[29]结果表明,JAK2/STAT3 与鼻咽癌细胞的迁移密切相关。STAT3 的活化可导致 COX-2 的表达升高,而 COX-2 不仅可以与 VEGF 基因启动子区域相应位点结合,促进 VEGF 的表达,还可以与 VEGF、MMP-2 等因子共同促进肿瘤新生血管的形成。LI 等^[30]研究结果表明,淫羊藿素干预 48 h 后,可抑制低分化型鼻咽癌细胞 CNE-2 中 STAT3 的磷酸化,并降低下游刺激肿瘤新生血管生成的相关因子 VEGF、MMP-2 和 MMP-9 的蛋白表达,进而抑制细胞的迁移能力。黄酮类化合物治疗鼻咽癌信号通路如图 1 所示。

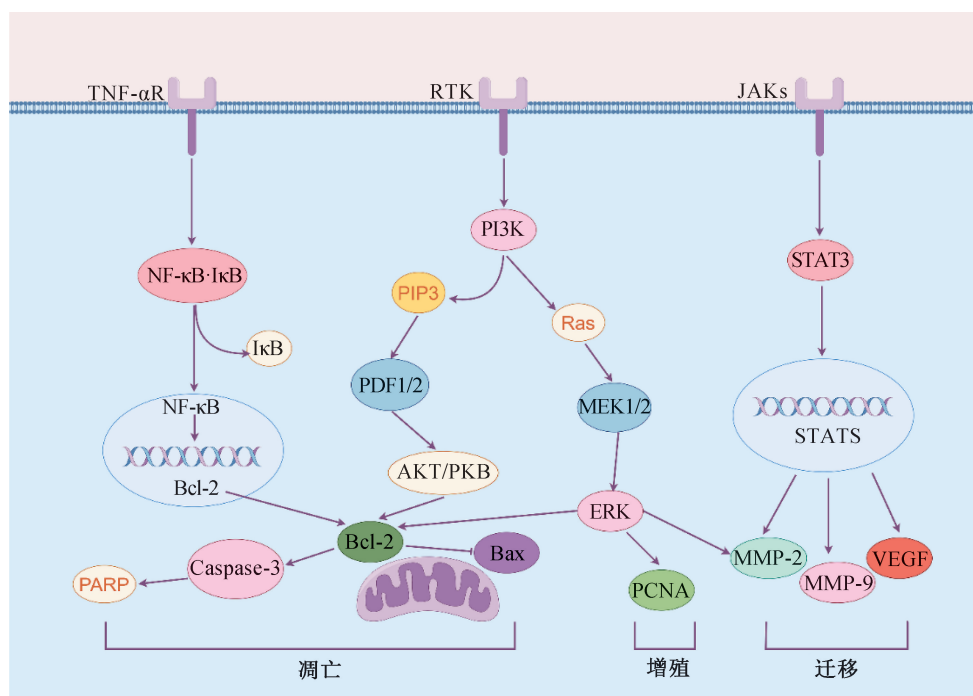


图1 黄酮类化合物治疗鼻咽癌信号通路图

4 黄酮类化合物增强鼻咽癌细胞对放疗、化疗的敏感性

如今,放疗和化疗仍然是鼻咽癌的首选治疗方式,但耐药性的产生会影响疗效。因此,增强癌细胞对放疗、化疗的敏感性是目前治疗鼻咽癌亟需解决的一个难题。WANG 等^[31]通过对比低分化型的 CNE-2 细胞和放疗抵抗的 CNE-2R 细胞发现,CNE-2R 的细胞活力及其克隆增殖活性明显高于 CNE-2 细胞。同时 CNE-2R 细胞中自噬标志蛋白 LC3-II、Beclin-1 的表达水平明显升高,以及自噬空泡的数量明显增加,表明放疗导致的自噬水平升高,可能是放疗敏感性产生的重要原因之一。而黄芩苷(10 $\mu\text{g/mL}$)处理 CNE-2R 细胞 24 h 后,可拮抗由 X 射线(4 Gy)引起的 LC3-II 和 Beclin-1 的蛋白表达水平升高和自噬空泡的数量增加,从而增加鼻咽癌细胞对放疗的耐敏感性。向元倬等^[32]研究结果表明,只给予总计 20 Gy 的电子直线加速器照射,会引起低分化型鼻咽癌细胞 5-8F 裸鼠移植瘤中核转录因子 NF- κB 的 mRNA 水平显著升高,放疗导致 NF- κB 通路的异常激活,是放疗耐药性产生的潜在因素。为了增加移

植瘤对放疗的敏感性,通过以剂量为 25 mg/kg 的汉黄芩苷与总计 20 Gy 的电子直线加速器照射联合应用,观察到汉黄芩苷可逆转由放疗引起裸鼠移植瘤中 NF- κB 的 mRNA 水平升高,且联合应用的抑瘤率(80.6%)明显高于单纯放疗(64.7%)和单独使用汉黄芩苷(19.8%)。郭俊宇等^[33]研究结果表明,异甘草素(50 mg/kg)与总计 25 Gy 的电子直线加速器照射联合应用后,通过协同降低鼻咽癌细胞 CNE-2 裸鼠移植瘤中血管生成相关因子 HIF-1 α 和 VEGF 的 mRNA 表达,进而抑制肿瘤新生血管的生成,且抑瘤效果较单独放疗和单独使用异甘草素更为显著。铁死亡是一种新型的细胞程序性死亡方式,通过诱导铁死亡的发生是近年来癌症治疗的研究热点^[34]。胡桐等^[35]针对体外的研究结果表明,与分别单纯使用 γ 射线(6 Gy)和淫羊藿素(10 $\mu\text{mol/L}$)干预相比,淫羊藿素与 γ 射线照射联合应用,能够造成低分化型鼻咽癌细胞 HONE1 和 HNE1 中周期蛋白 CDC25C 和 Cyclin B1 表达显著减少,p-CDC25C 的表达显著增多,增强细胞周期在 G2 期的阻滞。同时,两者的联合使用也能够诱导更多的 ROS 生成,并导致铁死

亡,发挥调节脂质组成的关键酶 acyl-CoA 合成酶长链家族成员 4 的表达升高,而负责清除脂质过氧化物的谷胱甘肽过氧化物酶 4 的表达降低。淫羊藿素 (50 mg/kg) 与 γ 射线 (10 Gy) 照射联合应用,能更好地抑制鼻咽癌细胞 HONE1 移植瘤生长,且淫羊藿素对 γ 射线照射引起的脾脏损伤有一定的保护作用。以上结果提示,淫羊藿素通过增强放疗诱导癌细胞铁死亡的发生,从而显著提高抑瘤作用。

5 结束语

随着天然药物的不断挖掘,黄酮化合物因其具有良好的抗炎、抗肿瘤等生物活性,且拥有高效、低毒的优势,在鼻咽癌治疗中的应用备受关注。但由于黄酮类化合物在体内的生物利用度低,稳定性差,仍需要进一步开发合适的给药途径以及剂型。此外,黄酮类化合物的作用机制尚不完全清楚,需要深入研究揭示其精确的靶点和作用途径。但随着蛋白质组学、代谢组学以及肠道菌群等生物技术的不断发展,未来将更加深入地了解鼻咽癌的发病机制,为黄酮类化合物应用于鼻咽癌的治疗提供更多的理论依据。

参考文献

- [1] JUAREZ-VIGNON WHALEY J J, AFKHAMI M, SAMPATH S, et al. Early stage and locally advanced nasopharyngeal carcinoma treatment from present to future: where are we and where are we going? [J]. Curr Treat Options Oncol, 2023,24(7):845-866.
- [2] LI W T, DUAN X B, CHEN X X, et al. Immunotherapeutic approaches in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma [J]. Front Immunol, 2023,13: 1079515.
- [3] WEN W W, ALSEEKH S, FERNIE A R. Conservation and diversification of flavonoid metabolism in the plant Kingdom [J]. Curr Opin Plant Biol, 2020,55: 100-108.
- [4] PELUSO I, MIGLIO C, MORABITO G, et al. Flavonoids and immune function in human: a systematic review [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2015,55(3):383-395.
- [5] 林毅,姚俊.黄酮类化合物抗鼻咽癌作用的研究进展 [J]. 海南医学,2016,27(13):2176-2178.
- [6] MO Y Z, WANG Y M, ZHANG S, et al. Circular RNA circRNF13 inhibits proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma via SUMO2 [J]. Mol Cancer, 2021,20(1):112.
- [7] WANG T T, CHEN Z Z, XIE P, et al. Isoliquiritigenin suppresses the proliferation and induced apoptosis via miR-32/LATS2/Wnt in nasopharyngeal carcinoma [J]. Eur J Pharmacol, 2019,856: 172352.
- [8] 邹攀.益气解毒方及其活性化合物槲皮素抗鼻咽癌的作用机制研究 [D].长沙:湖南中医药大学,2022.
- [9] CHOUDHRY S K, NEAL M L, LI S, et al. Nuclear pore complexes mediate subtelomeric gene silencing by regulating PCNA levels on chromatin [J]. J Cell Biol, 2023,222(9): e202207060.
- [10] XIONG Y, ZHONG W L, LIU J, et al. Luteolin isolated from *Polygonum cuspidatum* is a potential compound against nasopharyngeal carcinoma [J]. Biomed Res Int, 2022,2022: 9740066.
- [11] 苏芮,邹攀,朱镇华,等.黄芩苷通过调控细胞自噬抑制鼻咽癌细胞增殖 [J].生命的化学,2022,42(2):361-370.
- [12] HONG X H, LIU N, LIANG Y L, et al. Circular RNA CRIM1 functions as a ceRNA to promote nasopharyngeal carcinoma metastasis and docetaxel chemoresistance through upregulating FOXQ1 [J]. Mol Cancer, 2020,19(1): 33.
- [13] TANG D L, KANG R, BERGHE T V, et al. The molecular machinery of regulated cell death [J]. Cell Res, 2019,29(5):347-364.
- [14] JIANG X, YANG X N, SHI Y X, et al. Maackiain inhibits proliferation and promotes apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells by inhibiting the MAPK/Ras signaling pathway [J]. Chin J Nat Med, 2023,21(3):185-196.
- [15] WANG C Y, CHENG Y, LIU H Y, et al. Pectolarigenin suppresses the tumor growth in nasopharyngeal carcinoma [J]. Cell Physiol Biochem, 2016,39(5):1795-1803.
- [16] CHUANG C Y, TANG C M, HO H Y, et al. Licochalcone A induces apoptotic cell death via JNK/p38 activation in

- human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Environ Toxicol*, 2019,34(7):853-860.
- [17] TSANG C M, LUI V W Y, BRUCE J P, et al. Translational genomics of nasopharyngeal cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020,61: 84-100.
- [18] HO H Y, CHEN P J, LO Y S, et al. Luteolin-7-O-glucoside inhibits cell proliferation and modulates apoptosis through the AKT signaling pathway in human nasopharyngeal carcinoma [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36 (10): 2013-2024.
- [19] JIANG X, YIN H H, SU W Q, et al. Trifolirhizin inhibits proliferation, migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma cells via PI3K/Akt signaling pathway suppression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023,667: 111-119.
- [20] PUA L J W, MAI C W, CHUNG F F L, et al. Functional roles of JNK and p38 MAPK signaling in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(3):1108.
- [21] SAKORAFAS G H, GERAGHTY J, PAVLAKIS G. The clinical significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30 (8): 807-816.
- [22] HUANG C C, WANG P H, LU Y T, et al. Morusin suppresses cancer cell invasion and MMP-2 expression through ERK signaling in human nasopharyngeal carcinoma [J]. *Molecules*, 2020,25(20):4851.
- [23] JAESCHKE H, ADELUSI O B, AKAKPO J Y, et al. Recommendations for the use of the acetaminophen hepatotoxicity model for mechanistic studies and how to avoid common pitfalls[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021,11(12):3740-3755.
- [24] HSIEH M Y, HSIEH M J, LO Y S, et al. Xanthohumol targets the JNK1/2 signaling pathway in apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Environ Toxicol*, 2022,37(6):1509-1520.
- [25] 刘洁,史红健,熊雨,等.黄芩苷通过 TGF- β 1/ERK1/2 信号通路抑制鼻咽癌细胞增殖[J].*湖南中医药大学学报*,2021,41(8):1154-1159.
- [26] YOU R, LIU Y P, LIN D C, et al. Clonal mutations activate the NF- κ B pathway to promote recurrence of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2019,79(23):5930-5943.
- [27] LI Y T, QIN Y, YANG C S, et al. Cardamonin induces ROS-mediated G2/M phase arrest and apoptosis through inhibition of NF- κ B pathway in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2017,8(8):e3024.
- [28] LI C H, DING H, SHI J L, et al. Dihydromyricetin promotes apoptosis, suppresses proliferation and tumor necrosis factor- α -mediated nuclear factor kappa-B activation in nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cell [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021,41(3):367-375.
- [29] 刘洁,徐冰雁,胡晶,等.鼻咽癌转移相关的信号通路[J].*中国中西医结合耳鼻喉科杂志*,2019,27(3):237-240.
- [30] LI X D, LI C L, ZHOU P Y, et al. Inhibitory effect of icaritin on proliferation, migration, and invasion of human nasopharyngeal carcinoma cell CNE2 by regulating STAT3 activation[J]. *Pharmazie*, 2019,74(11):685-687.
- [31] WANG C, YANG Y L, SUN L N, et al. Baicalin reverses radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by downregulating autophagy[J]. *Cancer Cell Int*, 2020,20: 35.
- [32] 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].*中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2016,22(5):383-387.
- [33] 郭俊宇,陈应超.异甘草素对人鼻咽癌 CNE2 细胞裸鼠移植瘤模型的放疗增敏作用[J].*河北医药*,2016,38(24):3704-3707.
- [34] ZHANG H L, HU B X, LI Z L, et al. PKC β II phosphorylates ACSL4 to amplify lipid peroxidation to induce ferroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2022,24(1):88-98.
- [35] 胡桐,勾文峰,任中昊,等.淫羊藿素通过调控铁死亡增加鼻咽癌细胞的放射敏感性[J].*南方医科大学学报*,2023,43(10):1665-1673.
- [收稿日期:2024-01-08]
- [责任编辑:杨建香 英文编辑:周寿红]