

引用:高翠云,樊湘珍,王瑞雪,宋佳玲,赵泽丹,陈方民.基于网络药理学探讨鹅不食草治疗鼻咽癌的作用机制[J].湖南中医杂志,2024,40(5):156-164.

基于网络药理学探讨鹅不食草治疗鼻咽癌的作用机制

高翠云¹,樊湘珍²,王瑞雪³,宋佳玲¹,赵泽丹¹,陈方民¹

(1. 滨州医学院,山东 烟台,264000;

2. 滨州医学院附属医院,山东 滨州,256600;

3. 山东中医药大学,山东 济南,250355)

[摘要] 目的:应用网络药理学与分子对接技术探讨鹅不食草治疗鼻咽癌(NPC)的作用机制。方法:从TCMSP、Batman-TCM、ETCM数据库获取鹅不食草的活性成分和作用靶点;利用OMIM、GeneCards、TTD、Pharmgkb数据库筛选NPC相关靶点;使用Venny 2.0.1平台筛选药物与疾病作用的交集靶点;采用Cytoscape 3.8.0软件构建“药物-成分-靶点-疾病”网络;利用STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络;将所获得的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)通路富集分析;使用AutoDock Vina对鹅不食草的核心活性成分及NPC的关键靶点进行分子对接。结果:获得鹅不食草化学成分17种,相关靶点420个,NPC疾病相关靶点共2332个,鹅不食草-NPC交集靶点140个。鹅不食草主要活性成分包括槲皮素、豆甾醇、谷甾醇等。治疗NPC的关键靶点包括蛋白激酶B1(AKT1)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)等,主要涉及凋亡等生物过程及癌症、炎症、凋亡等信号通路。分子对接结果验证了主要活性成分及核心靶点均具有较好的结合能力。结论:鹅不食草通过多成分-多靶点-多通路治疗NPC,本研究为进一步深入研究其治疗NPC的作用机制奠定了的基础。

[关键词] 鼻咽癌;鹅不食草;网络药理学;分子对接

[中图分类号]R273.963 **[文献标识码]**A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.05.037

Mechanism of action of Centipeda minima in treatment of nasopharyngeal carcinoma:

A study based on network pharmacology

GAO Cuiyun¹, FAN Xiangzhen², WANG Ruixue³, SONG Jialing¹, ZHAO Zedan¹, CHEN Fangmin¹

(1. Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong, China;

2. Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong, China;

3. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China)

[Abstract] Objective: To investigate the mechanism of action of Centipeda minima in the treatment of nasopharyngeal carcinoma (NPC) based on network pharmacology and molecular docking. Methods: TCMSP, Batman-TCM, and ETCM databases were used to obtain the active components and action targets of Centipeda minima, and OMIM, GeneCards, TTD and Pharmgkb databases were used to obtain the targets associated with NPC. Venny 2.0.1 platform was used to obtain the intersecting targets of the drug and the disease, and Cytoscape 3.8.0 was used to

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2022QH001);中国博士后科学基金面上项目(2023M732138);山东省滨州医学院科研计划项目(BY2021KYQD33)

第一作者:高翠云,女,2021级硕士研究生,研究方向:中西医结合康复和中药网络药理学研究

通信作者:陈方民,男,教授,硕士研究生导师,研究方向:康复医学与理疗学和中药网络药理学研究, E-mail: docfm@

construct a drug-component-target-disease network. STRING database was used to construct a protein-protein interaction (PPI) network, and gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed for the intersecting targets obtained. AutoDock Vina was used to perform molecular docking between the core active components of *Centipeda minima* and the key targets of NPC. Results: A total of 17 chemical components and 420 related targets were obtained for *Centipeda minima*, and 2332 targets were obtained for NPC, with 140 intersecting targets between *Centipeda minima* and NPC. The main active components of *Centipeda minima* included quercetin, stigmasterol, and sitosterol. The key targets in the treatment of NPC included protein kinase B1 (Akt1), tumor necrosis factor (TNF), and interleukin-6 (IL-6), mainly involving the biological process of apoptosis and the signaling pathways of cancer, inflammation, and apoptosis. Molecular docking showed good binding capacity between the main active components and the core targets. Conclusion: *Centipeda minima* exerts a therapeutic effect on NPC through multiple components, targets, and pathways, and this study lays a foundation for further research on the mechanism of action of *Centipeda minima* in the treatment of NPC.

[**Keywords**] nasopharyngeal carcinoma; *Centipeda minima*; network pharmacology; molecular docking

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是发生于鼻咽部的恶性肿瘤疾病,受遗传、病毒、环境等因素的影响,是我国最常见、转移率最高的头颈部恶性肿瘤^[1]。放化疗是目前治疗 NPC 的有效方法,但 70% 的患者确诊时已为晚期,存在远处转移及复发问题^[2]。同时,放化疗常见有放射性口腔黏膜损伤、消化道反应、骨髓抑制等不良反应^[3]。因此,寻求安全高效的治疗方法是 NPC 治疗急需解决的临床问题。

中医在癌症治疗中应用了几千年,中药成分已被证明可通过多个信号通路和分子靶点来发挥抗癌作用^[4]。鹅不食草属于菊科植物^[5],原产于热带地区,在中医学中以治疗过敏性鼻炎、咳嗽、哮喘和疟疾的非凡功效而闻名^[6]。药理学研究表明鹅不食草化学成分主要包括萜类化合物、黄酮类化合物、甾醇类化合物、皂苷类化合物、单酚类化合物、脂肪酸和酰胺类化合物^[7]。从鹅不食草中提取的粗提取物和化合物已被证明对各种人类恶性肿瘤如肺癌、多发性骨髓瘤、NPC、乳腺癌和结肠癌均具有抗癌作用^[8-11]。基于此,本研究应用网络药理学和分子对接的方法来探索鹅不食草抗 NPC 的活性成分和分子机制,以揭示其治疗 NPC 的药理作用,为后续研究提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 鹅不食草的有效化合物及作用靶点查询 以“鹅不食草”为关键词,于 TCMSPP 数据库(<http://tcmspw.com/tcmsp.php>)、Batman-TCM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php>)、

ETCM 数据库(<http://www.tcmip.cn/ETCM/>)中进行检索,删除重复项,获取鹅不食草的全部化学成分并于 TCMSPP 数据库中查询空白化学成分的口服生物利用度(OB)和类药性(DL)。以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为标准检索得到相应的靶蛋白。利用 UniProt 数据库^[12](<https://www.uniprot.org/>)对获取的靶点进行基因名校正。

1.2 NPC 相关靶点预测 在 OMIM (<https://omim.org/>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>)、Pharmgkb (<https://www.pharmgkb.org/>) 数据库以“Nasopharyngeal Carcinoma”为关键词进行检索,后对其汇总、去重,将药物靶点与疾病靶点导入 Venny 2.0.1 平台,获得两者的交集靶点。

1.3 “药物-成分-靶点-疾病”网络构建与分析 通过 Excel 的 VLOOKUP 函数将鹅不食草靶点与标准化基因进行精确匹配,将得出的 Network 和 Type 文件导入 Cytoscape 3.8.0 软件中,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图,并进一步使用“网络分析”插件进行拓扑分析。

1.4 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络及核心靶点筛选 将交集靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>),设置蛋白种类为“Homo sapiens”,最低相互作用阈值为 0.4,获取交集靶点的 PPI 网络数据,将其导入 Cytoscape 软件进行 PPI 可视化处理。通过 Cytohubba 插件 MCC 算法进行排序,获取核心靶点。

1.5 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 基于R软件使用Bioconductor生物信息软件包(ClusterProfiler包)以Pvalue<0.05, Qvalue<1对鹅不食草活性成分与NPC的交集靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析,结果使用条形图展示。

1.6 分子对接 关键化合物(配体)的3D结构以SDF格式从PubChem数据库下载,并使用OpenBabel转换为PDB格式。同时从PDB数据库(https://www.rcsb.org/)下载核心靶点(受体)的3D结构;在对接之前,配体和受体需要使能量最小化,导入AutodockTools 1.5.6软件分别对小分子和靶蛋白进行删除受体的水分子(PDB文件),添加极性氢原子,赋予电荷并添加磁场等处理,使用Autodock Vina分子对接。借助PyMOL软件插件找到对接活性位点。若结合能<0 kcal/mol,则表示配体与受体可自发结合;若结合能<-5 kcal/mol,则表示两者具有较好的结合活性,结合能绝对值越大,表示结合活性越强。

2 结 果

2.1 鹅不食草的活性成分与靶点 通过TCMSP数据库、Batman-TCM数据库、ETCM数据库对鹅不食草活性成分进行检索,去掉重复成分及无靶标的化合物后共得到17种活性成分,且获得鹅不食草活性成分的作用靶点共420个。

2.2 NPC靶点获取结果 以“Nasopharyngeal Carcinoma”为关键词,在OMIM、GeneCards、TTD、Pharmgkb数据库检索相关靶点,其中GeneCards数据库选取靶点时设置score>5,经合并去重后,得到疾病靶点2332个。将药物、疾病靶点导入Venny 2.1在线工具,获取交集靶点140个。(见图1)

2.3 “药物-成分-靶点-疾病”网络构建与分析结果 将鹅不食草与疾病共同靶点输入Cytoscape 3.8.0软件中,绘制出“药物-成分-靶点-疾病”相互作用的网络图。如图2所示,绿色代表鹅不食草,13个粉色节点代表鹅不食草的成分(删除了4个没有交集靶点的活性成分),蓝色代表疾病,黄色代表140个交集靶点。使用Cytoscape软件的Network Analyzer插件对网络图进行拓扑分析,度值表示出该成分与作用靶点的关联个数,度值越大说明该成分越重要。靶点度值排名前3位的是槲皮素、豆甾醇、谷甾醇,度值分别为98、45、34(见表1)。

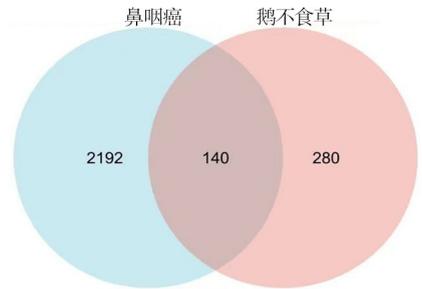


图1 鹅不食草治疗NPC潜在靶点韦恩图

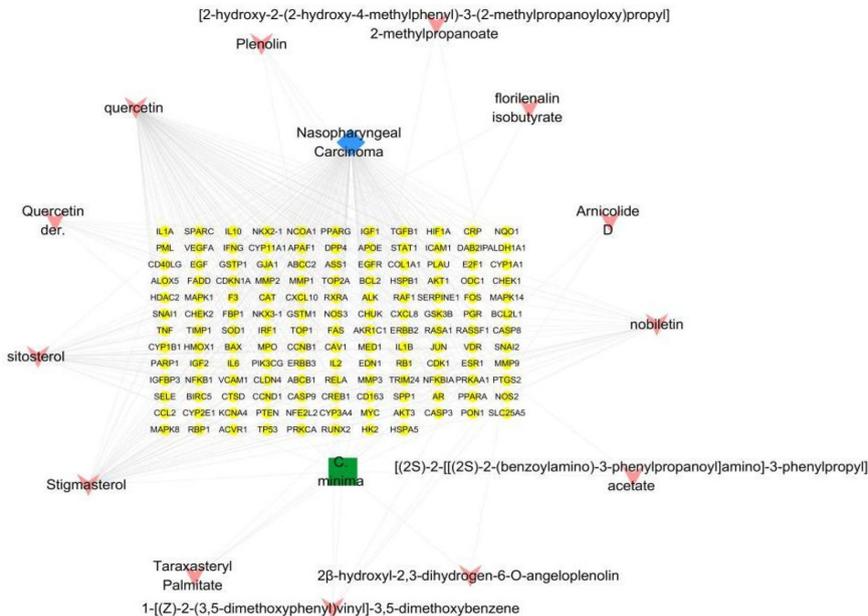


图2 鹅不食草活性成分-NPC-靶点网络

表 1 Cytoscape 分析的 13 种活性成分的值

Name	Degree	Average Shortest Path Length	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	Neighborhood Connectivity	Name	Degree	Average Shortest Path Length	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	Neighborhood Connectivity
quercetin	98	1.65584416	0.23866103	0.60392157	2.58762887	[(2S)-2-[[[(2S)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]amino]-3-phenylpropyl] acetate	2	2.88961039	0.00002275	0.34606742	12.00000000
stigmasterol	45	2.33116883	0.05447913	0.42896936	3.42222222	florilenalin isobutyrate acetate	2	2.88961039	0.00017070	0.34606742	8.00000000
sitosterol	34	2.47402597	0.02732739	0.40419948	4.11764706	arnicolide D	2	2.88961039	0.00002275	0.34606742	12.00000000
nobiletin	20	2.66883117	0.01100852	0.37469586	4.63157895	[2-hydroxy-2-(2-(hydroxy-4-methylphenyl)-3-(2-methylpropanoyloxy)propyl] 2-methylpropanoate	2	2.88961039	0.00002275	0.34606742	12.00000000
quercetin der.	9	2.79870130	0.00249845	0.35730858	6.33333333	2-hydroxyl-2,3-dihydrogen-6-O-angeloplenolin	2	2.88961039	0.00002275	0.34606742	12.00000000
1-[(Z)-2-(3,5-dimethoxyphenyl) vinyl] - 3, 5 - dimethoxybenzene	5	2.85064935	0.00059041	0.35079727	8.20000000						
taraxasteryl palmitate	4	2.86363636	0.00026436	0.34920635	8.50000000						
plenolin	4	2.86363636	0.00026436	0.34920635	8.50000000						

2.4 PPI 网络及其核心靶点的筛选 将 140 个交集靶点导入 STRING 数据库, 构建 PPI 网络。该 PPI 网络由 3492 条边和 140 个节点组成, 平均节度值为 49.9 (见图 3)。利用 Cytoscape 软件可视化

PPI 网络图, 图中的节点表示靶点, 节点越大、颜色越深表示靶点的重要性越强 (见图 4)。通过 Cytoscape 插件 MCC 算法得到鹅不食草抗鼻咽癌的核心靶点 (见图 5), 排名前 10 位的靶点见表 2。

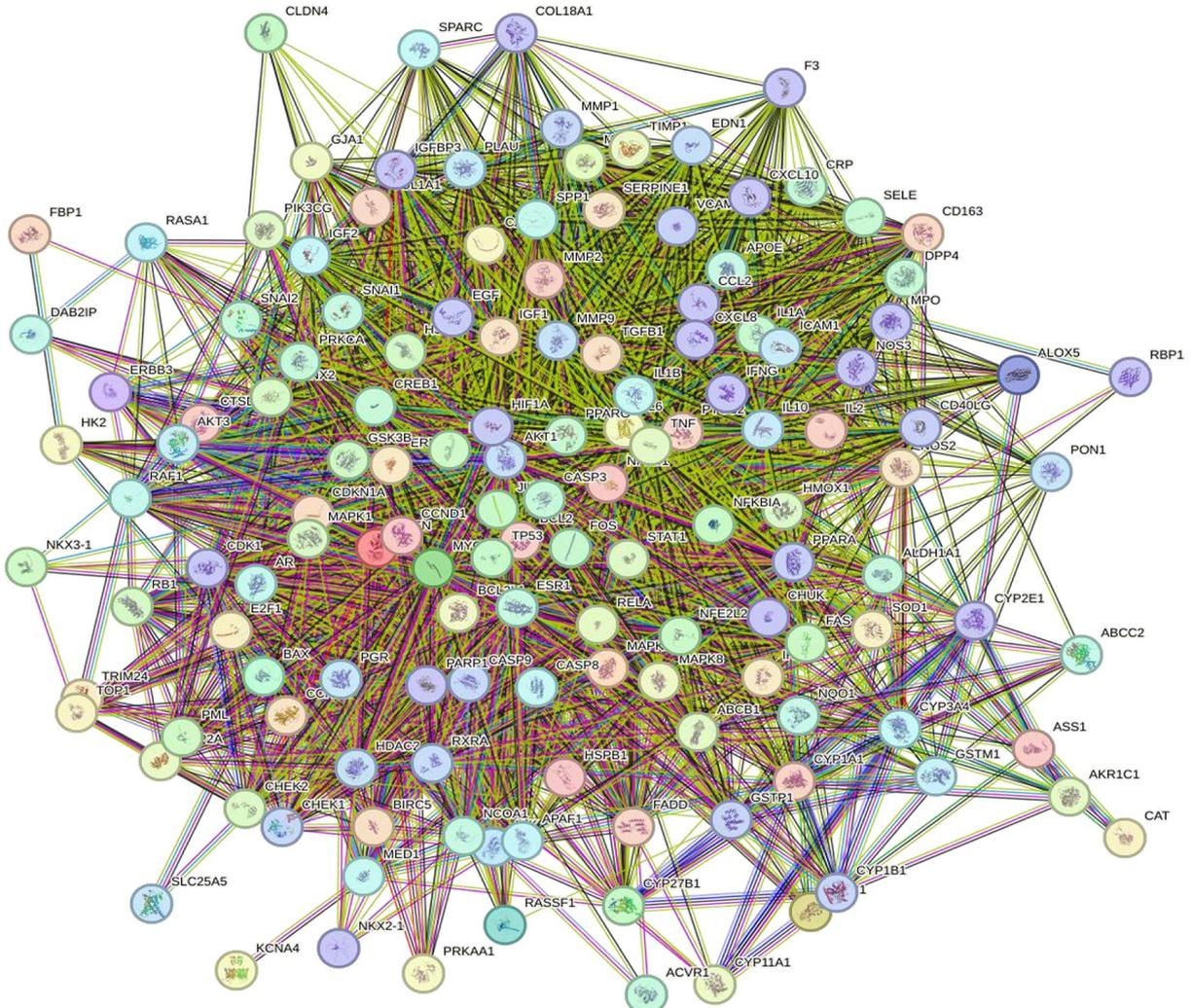


图 3 鹅不食草和 NPC 共同靶点 PPI 网络图

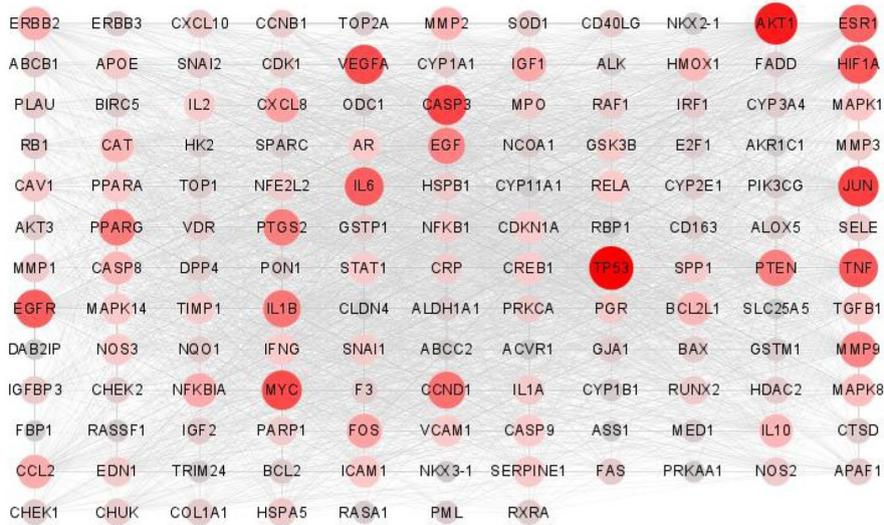
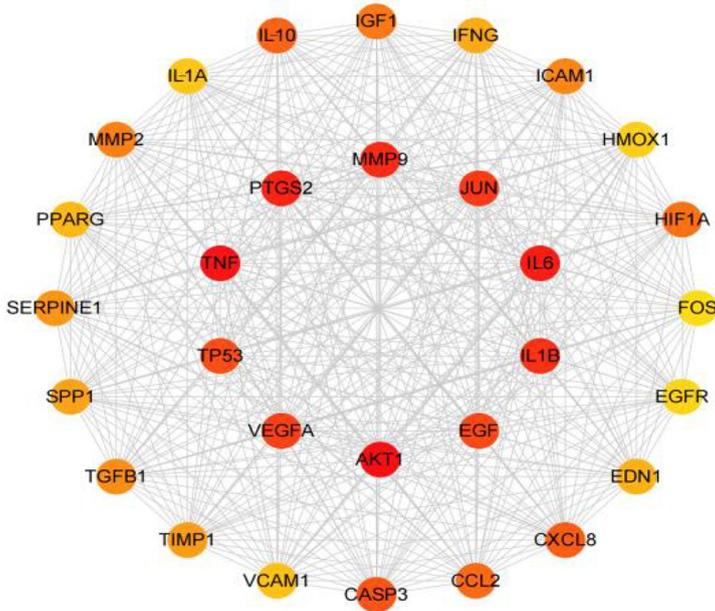


图4 Cytoscape 软件可视化 PPI 网络图



注:红色节点—MCC 值高的靶点;黄色节点—MCC 值低的靶点。

图5 MCC 法排名前 30 位的核心靶点

表2 鹅不食草治疗 NPC 的核心靶点

序号	基因	蛋白	序号	基因	蛋白
1	AKT1	蛋白激酶 B1	6	EGF	表皮生长因子
2	TNF	肿瘤坏死因子	7	IL-1B	白细胞介素-1B
3	IL-6	白细胞介素-6	8	JUN	转录因子 AP-1
4	TP53	肿瘤蛋白 p53	9	MMP9	基质金属蛋白酶 9
5	VEGFA	血管内皮生长因子 A	10	PTGS2	前列腺素内过氧化物合成酶 2

2.5 GO 功能富集结果分析 对 140 个交集靶点进行 GO 功能富集分析,共富集到 2749 条 GO 条目,其中生物过程(BP)有 2520 条,主要包括凋亡调控、对活性氧的反应、对细菌的反应等;细胞组分

(CC)有 66 条,主要包括细胞膜、细胞质等;分子功能(MF)有 163 条,主要包括蛋白质结合、酶结合等。图 6 分别列出了每个类别中显著性前 8 的条目。

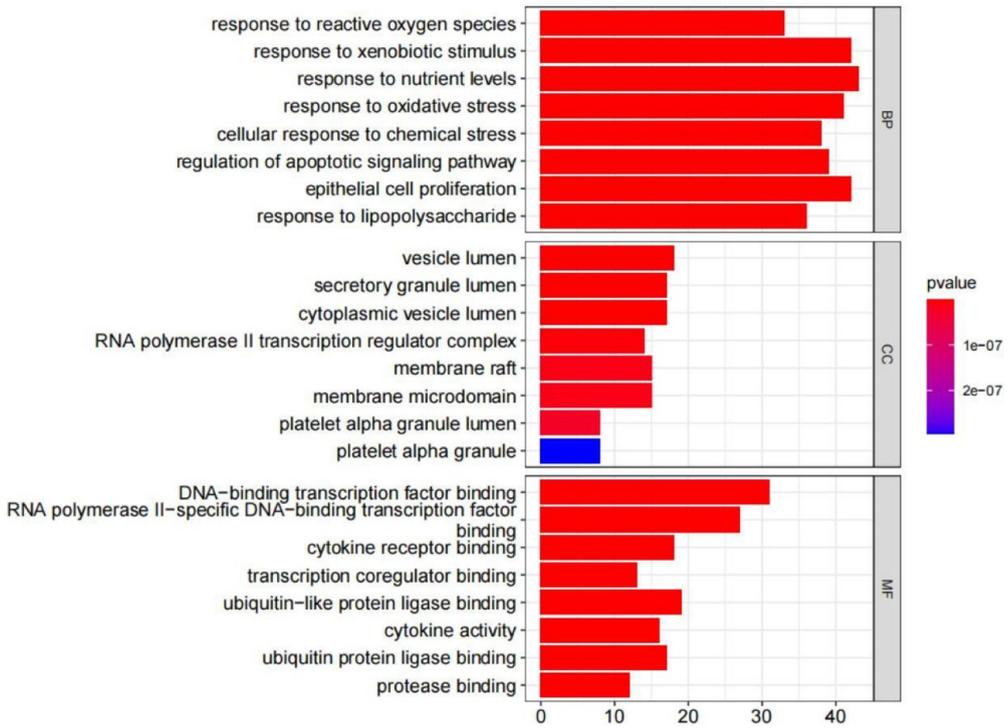


图 6 鹅不食草治疗 NPC 相关靶点的 GO 功能富集分析条形图

2.6 KEGG 通路富集结果分析 KEGG 显示,140 个交集基因共得到通路 176 条($P < 0.05$)。潜在靶点主要集中在癌症相关通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路、凋亡通路等。根据 P 值由小到大排序,

筛选出排名前 20 位的通路绘制条形图(见图 7)。图 8 中显示了富集的 KEGG 通路与靶标之间的关系和弦图,右上角的黄色圆圈为相关通路,外层圆圈为该通路的相关靶标。

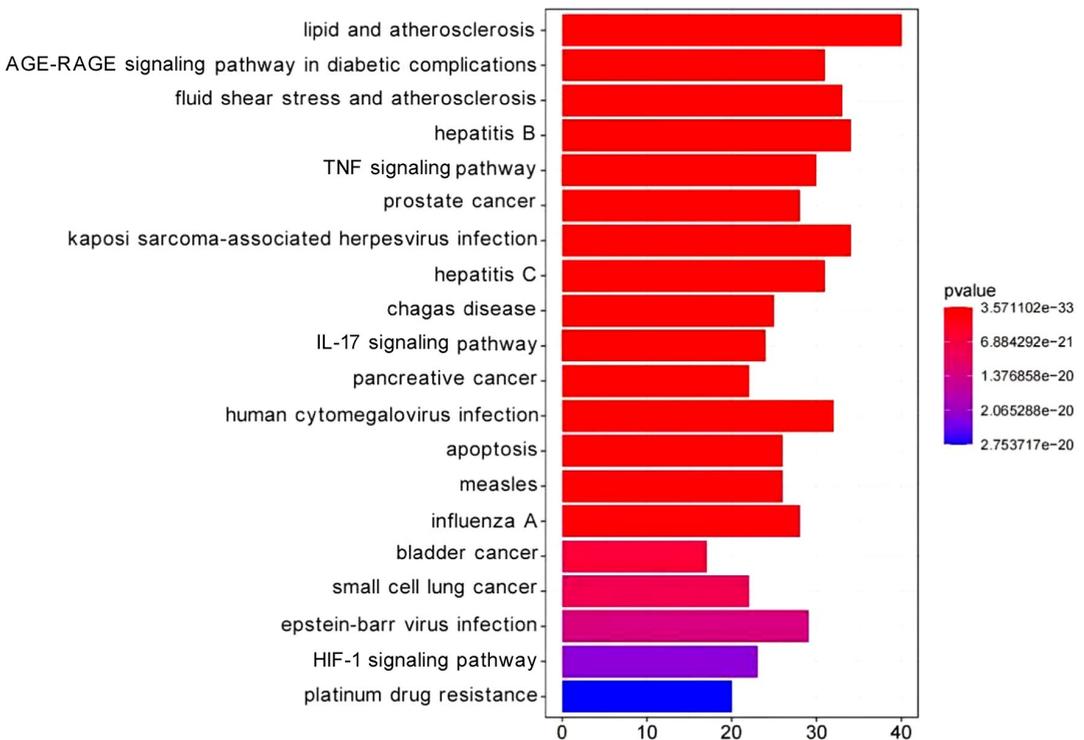


图 7 鹅不食草治疗 NPC 相关靶点的 KEGG 通路富集分析条形图

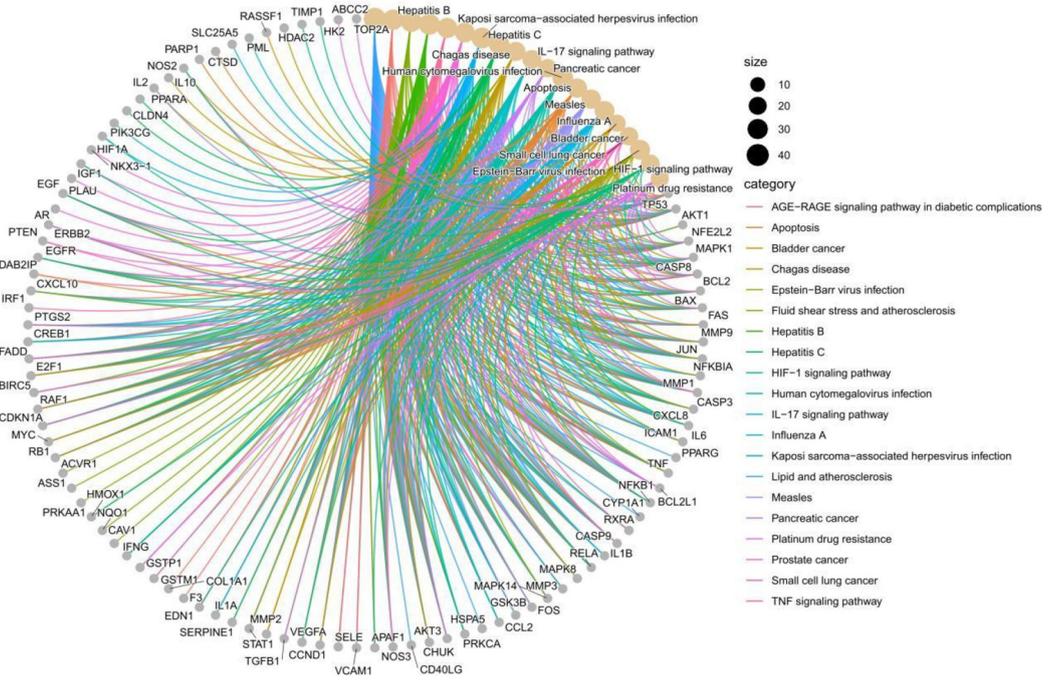


图8 鹅不食草治疗 NPC 的相关靶点-通路和弦图

2.7 分子对接结果 选取鹅不食草中 3 个主要有效成分槲皮素、豆甾醇、谷甾醇与 5 个关键靶点 AKT1、TNF、IL-6、PTGS2、MMP9 进行分子对接,结合能均<-5kcal/mol,结果表明主要有效成分和关键靶点之间具有较好的结合性(见表 3)。其中,槲皮素与 MMP9、豆甾醇与 PTGS2、谷甾醇与 PTGS2 结合能较低且构象稳定,利用 PyMOL 软件绘图进行可视化分析。结果显示,槲皮素与 MMP9 活性位点附近的 TYR-420、GLN-402、ALA-189 氨基酸结合生成氢键(见图 9-1);豆甾醇与 PTGS2 活性位点附近 TRP-139 氨基酸结合生成氢键(见图 9-2);谷甾醇与 PTGS2 活性位点附近 TRP-323、SER-49、ASN-34、GLN-461、PRO-153 氨基酸结合生成氢键(见图 9-3)。

近 TRP-139 氨基酸结合生成氢键(见图 9-2);谷甾醇与 PTGS2 活性位点附近 TRP-323、SER-49、ASN-34、GLN-461、PRO-153 氨基酸结合生成氢键(见图 9-3)。

表 3 鹅不食草主要活性成分与关键靶点分子对接结合能(kcal/mol)

序号	活性成分	AKT1	TNF	IL-6	PTGS2	MMP9
1	槲皮素	-6.3	-7.0	-7.9	-9.1	-10.5
2	豆甾醇	-7.3	-6.5	-7.4	-9.4	-7.8
3	谷甾醇	-7.0	-6.4	-7.5	-8.1	-7.6

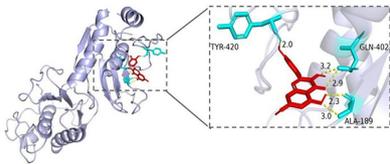


图 9-1 槲皮素与 MMP9 分子对接图

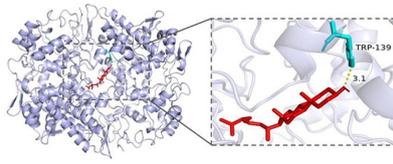


图 9-2 豆甾醇与 PTGS2 分子对接图

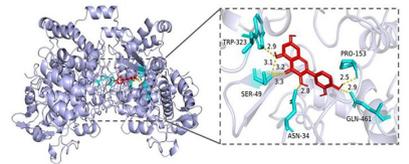


图 9-3 谷甾醇与 PTGS2 分子对接图

图 9 分子对接图

3 讨 论

NPC 属于“鼻渊”“鼻疽”“失荣”范畴,其病机主要为正气不足、毒热内蕴、痰瘀互结,临床治疗应强调清热解毒^[13]。中药鹅不食草具有清热解毒功效,具有抗癌、抗增殖、抗氧化、抗炎和抗菌的作用^[7]。已有研究确定了该中药在 NPC 中的抗癌作用^[14],但其潜在的作用机制尚不清楚。网络药理学

理论符合中医学的整体观念,非常适合用于中医的多靶标分析。因此,本研究基于网络药理学对鹅不食草抗 NPC 的“中药-活性成分-靶点”及“基因-通路”相互作用做出预测,探讨其作用机制。

本研究通过 TCMSP 平台筛选,得到鹅不食草 17 种潜在活性成分,其主要通过 140 个靶标来影响 NPC 的发生。发现靶点最多的活性成分是槲皮素、

豆甾醇、谷甾醇。槲皮素是一种天然黄酮类化合物,已被证明具有显著的抗肿瘤、抗炎、抗病毒等特性^[15-17]。已有研究表明,槲皮素可发挥抑制 NPC 细胞增殖、诱导 NPC 细胞凋亡的作用^[18]。豆甾醇与谷甾醇类似,同属于植物甾醇,抗肿瘤效应显著。豆甾醇的各种药理特性已被报道,包括抗炎、抗糖尿病和抗癌特性^[19-20]。研究提示豆甾醇可以抑制多种癌症的发展,包括包括肝癌^[21]、胆管癌^[22]、胆囊癌^[23]、胃癌^[24]等。

根据 PPI 网络及拓扑分析得知,AKT1、TNF、IL-6、PTGS2、MMP9 等基因将是中药作用于疾病的核心靶标。AKT1 已被证明具有诱导凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、降低肿瘤细胞侵袭和转移的能力,在前列腺癌、骨肉瘤、卵巢癌和子宫内膜癌等多种肿瘤中发挥作用^[25-27]。TNF、IL 等属于炎症细胞因子,其表达的异常一定程度上反映了机体免疫功能状况。网络药理学结果反映了鹅不食草抗 NPC 的核心靶点可通过调节机体的炎症反应及免疫功能来发挥作用。TNF- α 是一种促炎细胞因子,由单核细胞、巨噬细胞及许多其他细胞如成纤维细胞和内皮细胞产生。在肿瘤中,TNF- α 具有多种促肿瘤活性,如刺激细胞因子级联反应、纤维化反应和改变黏附受体数量,同时它在化学致癌物诱导的早期癌变中亦发挥重要作用^[28]。IL-6 是单核/巨噬细胞、淋巴细胞、纤维母细胞及肿瘤细胞产生的一种细胞因子,可以调节和促进免疫反应,在机体发生感染、恶性肿瘤时均可升高^[29]。有研究提出 IL-6 在 EB 病毒 (EBV) 感染患者鼻咽组织巨噬细胞中表达,IL6-634 基因的 GG 基因型与 NPC 复发风险相关^[30]。PTGS2 即为环氧合酶 COX-2 的别称,已有研究表明,COX-2 的抑制使 NPC 细胞增殖指数下降并干扰细胞增殖周期的分子过程^[31]。MMP9 属于明胶酶,能水解明胶蛋白、弹性蛋白等细胞外机制的主要成分^[32]。大量研究证明 MMP9 在肿瘤的侵袭和转移中有着重要的作用^[33]。

通过 GO 功能富集分析发现,鹅不食草治疗 NPC 主要通过凋亡调控、对活性氧的反应、对细菌的反应等过程,这些过程在治疗 NPC 作用靶点和作用通路上均有所体现。KEGG 通路富集分析提示,参与实现鹅不食草治疗 NPC 的信号通路包括癌症相关通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路、凋亡通路等。TNF 信号通路参与细胞生长、增殖、炎症和

免疫的过程。TNF 通路被激活后,可相应诱导 NF- κ B 进入细胞核,促进炎症因子如 TNF- α 、IL-8、IL-6 的产生和释放^[34]。同时,有研究发现肿瘤微环境中丰富的 TNF 炎症细胞因子可促进肿瘤生长,导致细胞增殖和凋亡失衡,这是癌症发生发展的关键因素^[35]。IL-17 信号通路被认为可以促进细胞因子和趋化因子的产生,直接或间接地作用于肿瘤细胞,导致肿瘤微环境重构^[36]。越来越多的研究表明 IL-17 的表达与肿瘤血管增加显著正相关^[37]。此外,Zhang 等^[38]发现 S100A 家族基因可能通过 IL-17 信号通路在子宫内膜癌的起始和进展中发挥关键作用。本研究结果提示鹅不食草可能通过多靶点、多通路发挥药理作用起到抗 NPC 的作用。下一步将对所预测的关键靶点和通路进行科学验证。

综上所述,本研究通过网络药理学和分子对接的方法,对鹅不食草抗 NPC 的核心靶点和主要信号通路进行了预测。其中核心靶点包括 AKT1、TNF、IL-6、PTGS2、MMP9 等,主要信号通路涉及癌症相关通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路、凋亡通路等。鹅不食草是通过多成分、多靶点、多通路干预多种癌症通路和凋亡等多个生理过程而发挥抗 NPC 作用。本研究初步分析了鹅不食草治疗 NPC 可能的作用机制,为后续研究提供了参考依据,但由于现有数据库的数据不够完善,研究结果存在一定的局限性,仍需通过大量的临床及基础实验进行验证。

参考文献

- [1] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] 何文龙, 吕炎, 胡云扬, 等. 放射联合药物治疗鼻咽癌的现状[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(2): 346-348.
- [3] 马慧敏, 蓝玉宏, 杨清绪, 等. 同期放疗治疗鼻咽癌肿瘤残留与预后的关系[J]. 中国医药指南, 2009, 7(8): 183-184.
- [4] YAN Z, LAI Z, LIN J. Anticancer properties of traditional Chinese medicine[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2017, 20(5): 423-429.
- [5] GUAN, Y. M., N. S. ZHANG, Y. Y. ZHANG. First report of fusarium commune causing root and basal stem rot on centipeda minima in China[J]. Plant Disease, 2016, 100(12): 2525-2526.
- [6] LINH NTT, HA NTT, TRA NT, et al. Medicinal plant centipeda minima: A resource of bioactive compounds[J]. Mini Rev Med Chem, 2021, 21(3): 273-287.
- [7] TAN J, QIAO Z, MENG M, et al. Centipeda minima: An update on its phytochemistry, pharmacology and safety[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 292: 115027.

- [8] WANG Y, YU RY, ZHANG J, et al. Inhibition of Nrf2 enhances the anticancer effect of 6-O-angeloylenolin in lung adenocarcinoma[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017(129):43-53.
- [9] LIU R, QU Z, LIN Y, et al. Brevilin A induces cell cycle arrest and apoptosis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:594.
- [10] LEE M M, CHAN B D, WONG W Y, et al. Anti-cancer activity of centipeda minima extract in triple negative breast cancer via inhibition of AKT, NF- κ B, and STAT3 signaling pathways[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:491.
- [11] YOU P, WU H, DENG M, et al. Brevilin A induces apoptosis and autophagy of colon adenocarcinoma cell CT26 via mitochondrial pathway and PI3K/AKT/mTOR inactivation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98:619-625.
- [12] MACDOUGALL A, VOLYNKIN V, SAIDI R, et al. UniRule: A unified rule resource for automatic annotation in the UniProt Knowledgebase[J]. *Bioinformatics*, 2021, 36(22/23):5562.
- [13] 张蓓, 黄圆圆. 中医治疗鼻咽癌临床经验及研究进展[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2019, 1(2):54-58.
- [14] 郭育卿, 王文强, 陈志安, 等. 鹅不食草提取物对人鼻咽癌细胞 CNE-1 增殖抑制和凋亡诱导作用[J]. *生物加工过程*, 2013, 11(3):65-70.
- [15] KASHYAP D, GARG V K, TULI H S, et al. Fisetin and quercetin: Promising flavonoids with chemopreventive potential[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(5):174.
- [16] 史志恒, 曾嘉琳, 黄欣如, 等. 槲皮素及其衍生物抗病毒活性研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(18):2412-2420.
- [17] QI W, QI W, XIONG D, et al. Quercetin: Its antioxidant mechanism, antibacterial properties and potential application in prevention and control of toxipathy [J]. *Molecules*, 2022, 27(19):6545.
- [18] 陈仲巍, 洪璇, 林启凰, 等. 槲皮素对鼻咽癌 CNE2 细胞的增殖抑制和诱导凋亡作用[J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(8):3666-3672.
- [19] WOYENGO T A, RAMPRASATH V R, JONES P J. Anticancer effects of phytosterols [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2009, 63(7):813-820.
- [20] MIRAS-MORENO B, SABATER-JARA A B, PEDREÑO M A, et al. Bioactivity of phytosterols and their production in plant in vitro cultures[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(38):7049-7058.
- [21] KIM Y S, LI X F, KANG K H, et al. Stigmasterol isolated from marine microalgae *Navicula incerta* induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells[J]. *BMB Rep*, 2014, 47(8):433-438.
- [22] KANGSAMAKSIN T, CHAITHONGYOT S, WOOTHICHAIRANGSAN C, et al. Lupeol and stigmasterol suppress tumor angiogenesis and inhibit cholangiocarcinoma growth in mice via downregulation of tumor necrosis factor- α [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12):e0189628.
- [23] PANDEY P, BAJPAI P, SIDDIQUI MH, et al. Elucidation of the chemopreventive role of stigmasterol against jab1 in gall bladder carcinoma [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2019, 19(6):826-837.
- [24] LI K, YUAN D, YAN R, et al. Stigmasterol exhibits potent antitumor effects in human gastric cancer cells mediated via inhibition of cell migration, cell cycle arrest, mitochondrial mediated apoptosis and inhibition of JAK/STAT signalling pathway [J]. *J BUON*, 2018, 23(5):1420-1425.
- [25] 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.
- [26] WANG J, NI J, SONG D, et al. MAT1 facilitates the lung metastasis of osteosarcoma through upregulation of AKT1 expression [J]. *Life Sci*, 2019, 234:116771.
- [27] TIAN X, LIU D, ZUO X, 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.
- [28] PROPPER DJ, BALKWILL FR. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(4):237-253.
- [29] 滕思琳, 刘威, 于亚南, 等. 白细胞介素-6 与疼痛或疼痛性疾病关系的研究进展[J]. *中华疼痛学杂志*, 2021, 17(2):206-211.
- [30] 徐婉妮, 熊悦, 伦永志. 鼻咽癌易感性基因计量学分析及关键基因筛选 [J]. *医学理论与实践*, 2020, 33(18):2972-2975, 2991.
- [31] 李刚, 李湘平, 陈顺金, 等. RNA 干扰沉默 COX-2 对鼻咽癌细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响 [J]. *广东医学*, 2009, 30(1):45-48.
- [32] ZHOU M, QIN S, CHU Y, et al. Immunolocalization of MMP-2 and MMP-9 in human rheumatoid synovium [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6):3048-3056.
- [33] LV Y, ZHAO X, ZHU L, et al. Targeting intracellular MMPs efficiently inhibits tumor metastasis and angiogenesis [J]. *Theranostics*, 2018, 8(10):2830-2845.
- [34] JINESH G G, CHUNDURU S, KAMAT A M. Smac mimetic enables the anticancer action of BCG-stimulated neutrophils through TNF- α but not through TRAIL and FasL [J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92(1):233-244.
- [35] WU Z, PAN X, DENG C, et al. Mechanism of herb pairs astragalus mongholicus and curcuma phaeocaulis valetton in treating gastric carcinoma: A network pharmacology combines with differential analysis and molecular docking [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:8361431.
- [36] ZHANG Q, XIA T, QI C, et al. High expression of S100A2 predicts poor prognosis in patients with endometrial carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):77.
- [37] PAN B, SHEN J, CAO J, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis by stimulating VEGF production of cancer cells via the STAT3/GIV signaling pathway in non-small-cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:16053.
- [38] ZHANG Y, YANG X, ZHU X L, et al. S100A gene family: Immune-related prognostic biomarkers and therapeutic targets for low-grade glioma [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(11):15459-15478.