

山豆根素对鼻咽癌CNE-1细胞生物学行为及MAPK信号通路的影响^Δ

姚晨^{1*},袁东杰²,李征¹,李芳芳³,卢振民^{2#}(1.南阳市第一人民医院耳鼻喉科,河南南阳 473000; 2.新乡医学院第一附属医院耳鼻喉科,河南新乡 453100; 3.南阳市第一人民医院肿瘤内二科,河南南阳 473000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)18-2279-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.18.11



摘要 目的 研究山豆根素(SOP)对鼻咽癌CNE-1细胞生物学行为及促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)信号通路的影响。方法 将细胞分为空白组和SOP低、中、高浓度组(SOP-L组、SOP-M组、SOP-H组,25、50、100 μmol/L),检测侵袭细胞数、迁移细胞数、细胞凋亡率,以及细胞中丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)、胞外信号调节激酶1(ERK1)、ERK2、c-Jun氨基端激酶(JNK)mRNA表达水平和ERK、JNK、p38丝裂原激活的蛋白激酶(简称“p38”)蛋白磷酸化水平。另将细胞分为空白组、SOP高浓度组(SOP-H组,100 μmol/L)、SOP高浓度联合p38抑制剂组(SOP-H+SB组,100 μmol/L SOP+10 μmol/L SB)和SOP高浓度联合JNK抑制剂组(SOP-H+SP组,100 μmol/L SOP+10 μmol/L SP),检测侵袭细胞数、细胞迁移率和细胞中JNK、p38蛋白磷酸化水平,以及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、增殖细胞核抗原Ki67、活化的胱天蛋白酶-3(cleaved-caspase-3)蛋白表达水平。结果 与空白组比较,各浓度SOP能显著减少或降低侵袭细胞数、迁移细胞数和MEK、ERK1、ERK2(SOP-L组除外)、JNK mRNA表达水平,提高细胞凋亡率和ERK、JNK、p38蛋白的磷酸化水平($P<0.05$)。与SOP-H组比较,SOP-H+SB组和SOP-H+SP组细胞中p38、JNK蛋白磷酸化水平和cleaved-caspase-3蛋白表达水平均显著降低,侵袭细胞数、细胞迁移率和MMP-9、Ki67蛋白表达水平均显著增加或升高($P<0.05$)。结论 SOP可抑制CNE-1细胞增殖、迁移及侵袭,并诱导其凋亡,其作用机制可能与促进MAPK信号通路相关蛋白的磷酸化有关。

关键词 鼻咽癌;山豆根素;促分裂原活化的蛋白激酶;增殖;凋亡

Effects of sophoranone on the biological behavior of nasopharyngeal carcinoma CNE-1 cells and MAPK signaling pathway

YAO Chen¹, YUAN Dongjie², LI Zheng¹, LI Fangfang³, LU Zhenmin²(1. Dept. of Otolaryngology, Nanyang First People's Hospital, Henan Nanyang 473000, China; 2. Dept. of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Henan Xinxiang 453100, China; 3. Dept. Two of Oncology, Nanyang First People's Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the effects of sophoranone (SOP) on the biological behavior of nasopharyngeal carcinoma CNE-1 cells and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway. **METHODS** CNE-1 cells were divided into blank group and SOP low-, medium- and high-concentration groups (SOP-L group, SOP-M group, SOP-H group, 25, 50 and 100 μmol/L). The number of invasive cells, the number of migratory cells, and the apoptosis rate of cells were detected. The expression levels of mitogen-activated protein kinase kinase (MEK), extracellular signal-regulated kinase 1 (ERK1), ERK2, and c-Jun N-terminal kinase (JNK) mRNA, as well as phosphorylation levels of ERK, JNK, and p38 mitogen-activated protein kinase (abbreviated as “p38”) proteins in cells were all detected. Additionally, cells were divided into blank group, SOP high-concentration group (SOP-H group, 100 μmol/L), SOP high-concentration combined with p38 inhibitor group (SOP-H+SB group, 100 μmol/L SOP+10 μmol/L SB), and SOP high-concentration combined with JNK inhibitor group (SOP-H+SP group, 100 μmol/L SOP+10 μmol/L SP). The number of invasive cells, cell migration rate, and the protein phosphorylation levels of JNK and p38 in cells, as well as

^Δ 基金项目 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(No. LHGJ20240773)

* 第一作者 主治医师,硕士。研究方向:耳鼻喉疾病的治疗。E-mail:hkj2021hkj@163.com

通信作者 主任医师。研究方向:耳鼻喉疾病的治疗。E-mail:lzhm_118@163.com

the protein expression levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), proliferating cell nuclear antigen Ki67, and cleaved-caspase-3 were measured. **RESULTS** Compared with the blank group, SOP for each concentration could significantly decrease the number of invasive cells, the

number of migratory cells, and mRNA expressions of MEK, ERK1, ERK2 (except for the SOP-L group) and JNK, but increase the apoptosis rate of cells and phosphorylation levels of ERK, JNK, and p38 proteins ($P<0.05$). Compared with the SOP-H group, the protein phosphorylation levels of p38 and JNK, and the protein expression of cleaved-caspase-3 were decreased significantly in SOP-H+SB group and SOP-H+SP group, while the number of invasive cells, cell migration rate, and the protein expression levels of MMP-9 and Ki67 were all increased significantly ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** SOP can inhibit the proliferation, migration and invasion of CNE-1 cells, and induce the apoptosis, the mechanisms of which may be associated with promoting the phosphorylation of proteins related to the MAPK signaling pathway.

KEYWORDS nasopharyngeal carcinoma; sophoranone; mitogen-activated protein kinase; proliferation; apoptosis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是起源于鼻咽部上皮细胞的恶性肿瘤,具有显著的地域分布特征,在东南亚及我国华南地区的发病率居高不下^[1]。WHO统计数据显示,全球约80%的NPC新发病例集中于东亚及东南亚地区,而放疗联合化疗的综合治疗策略虽能有效改善局部进展期患者预后,但仍有20%~30%的患者面临治疗抵抗、远处转移及复发等临床困境^[1]。近年来,靶向治疗及天然产物抗肿瘤活性研究为NPC治疗提供了新思路,但针对关键信号通路的精准干预机制仍有待深入探索^[2]。

促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路作为细胞应激反应的核心调控网络,在肿瘤发生、发展中发挥双重调控作用^[3-4]。其中p38丝裂原激活的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, 简称“p38”)和c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路异常激活已被证实与NPC细胞增殖失控、凋亡逃逸及上皮-间质转化密切相关^[5]。研究表明,p38可通过磷酸化下游转录因子调控细胞周期蛋白表达,JNK信号通路激活可诱导B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)与B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)比例失衡,提示双重调控p38和JNK信号通路可能成为干预NPC进程的潜在靶点^[6-7]。

山豆根是豆科植物越南槐 *Sophora tonkinensis* Gagnep. 的干燥根和根茎,其抗炎、抗肿瘤活性已在肝癌、乳腺癌等模型中初显成效^[8-9]。山豆根素(sophoranone, SOP)是从山豆根中提取的异戊烯基黄酮类化合物,药理学研究揭示,SOP对人NPC细胞系CNE-1有一定的抑制作用,可能是山豆根抗NPC的主要活性成分^[9-10],但其作用机制尚未明确。基于此,本研究以CNE-1细胞为研究对象,观察SOP对CNE-1细胞生物学行为的影响,并从调控MAPK信号通路的角度探讨其可能的机制,以期抗NPC新药开发提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括Accuri C6 plus型流式细胞仪(美国BD公司),DTX880型多功能酶标仪(美国

Beckman Coulter公司),CFX96 Touch型实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)仪、ChemiDoc型成像系统(美国Bio-Rad公司),徕卡DM IL LED型倒置显微镜(德国Leica Microsystems公司)。

1.2 主要药品与试剂

SOP对照品(批号21S059-A2,纯度95.80%)购自上海甄准生物科技有限公司;p38抑制剂SB203580(简称“SB”,货号HY-10256,纯度99.96%)及JNK抑制剂SP600125(简称“SP”,货号HY-12041,纯度99.73%)均购自美国MedChemExpress公司;CCK-8细胞增殖检测试剂(批号C0039)购自上海碧云天生物技术有限公司;Annexin V-FITC/PI细胞凋亡试剂盒(批号KGA1026)购自江苏凯基生物技术股份有限公司;聚偏二氟乙烯膜(货号IPVH00010)购自美国Merck Millipore公司;ECL化学发光试剂(货号32106)购自美国Thermo Fisher Scientific公司;兔抗JNK、磷酸化JNK(phosphorylated-JNK, p-JNK)、胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、磷酸化ERK1/2(phosphorylated ERK1/2, p-ERK1/2)、p38、磷酸化p38(phosphorylated p38, p-p38)单克隆抗体(批号分别为ab208035、ab76572、ab184699、ab223500、ab170099、ab178867)和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白G二抗(批号ab205718)均购自英国Abcam公司;兔抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)多克隆抗体(货号D110016)购自生工生物工程(上海)股份有限公司;兔抗增殖细胞核抗原Ki67单克隆抗体(货号84192-4-RR)、兔抗基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)多克隆抗体(货号10375-2-AP)、兔抗活化的胱天蛋白酶-3(cleaved-caspase-3)单克隆抗体(货号25128-1-AP)均购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.3 细胞

CNE-1细胞购自北纳创联生物科技有限公司(批号20210426)。

2 方法

2.1 细胞培养

CNE-1 细胞使用含 10% 胎牛血清和 1% 青霉素-链霉素双抗的 DMEM 培养基,在 37 ℃、5%CO₂ 恒温环境中培养。待细胞融合度为 70%~80% 时进行传代。选用增殖活跃、状态稳定的对数生长期细胞进行后续实验。

2.2 SOP 浓度筛选

为筛选 SOP 对 CNE-1 细胞的有效抑制浓度,实验采用 96 孔板接种体系,每孔接种 10 000 个细胞,经 24 h 贴壁培养后,分别给予 6.25、12.5、25、50、100、200、400 μmol/L 梯度浓度的 SOP^[10]或等体积磷酸盐缓冲液(PBS)干预处理 24 h,每个浓度设置 6 个复孔。采用 CCK-8 法分析细胞存活率,并计算半数抑制浓度。

2.3 细胞分组与处理

2.3.1 SOP 对 CNE-1 细胞生物学行为的调控作用研究
将细胞分为空白组及 SOP 低、中、高浓度组(SOP-L 组、SOP-M 组、SOP-H 组,根据“3.1”项下结果设置浓度分别为 25、50、100 μmol/L),每组设置 3 个复孔。除空白组给予不含双抗的完全培养基外,其余各组分别给予相应药液干预 24 h,再进行后续实验。

2.3.2 MAPK 信号通路在 SOP 调控 CNE-1 细胞生物学行为过程中的作用研究

将细胞分为空白组、SOP 高浓度组(SOP-H 组)、SOP 高浓度联合 p38 抑制剂组(SOP-H+SB 组)和 SOP 高浓度联合 JNK 抑制剂组(SOP-H+SP 组),每组设置 3 个复孔。空白组和 SOP-H 组按“2.3.1”项下方法处理;SOP-H+SB 组和 SOP-H+SP 组先给予终浓度均为 10 μmol/L 的相应抑制剂培养 2 h 后^[11],再给予 SOP(100 μmol/L)干预 24 h,然后进行后续实验。

2.4 细胞侵袭能力检测

根据 Transwell 侵袭实验,将 Matrigel 胶与无血清 DMEM 高糖培养基按 1:8 体积比混合后均匀涂布于 Transwell 上室,在 37 ℃下静置成胶后移除未凝固液体。收集“2.3.1”及“2.3.2”项下细胞,经消化、离心后调整密度为 2×10⁵ 个/mL。取细胞悬液 200 μL 加入 Transwell 上室,下室加入 700 μL 含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基。24 h 后,用 4% 多聚甲醛室温固定下室侵袭的细胞 15 min,PBS 漂洗 2 次,0.1% 结晶紫染色 15 min,在倒置显微镜下随机选取 5 个视野统计侵袭细胞数,取平均值。

2.5 细胞迁移能力检测

2.5.1 Transwell 迁移实验

收集“2.3.1”项下细胞,除无需用 Matrigel 胶涂布 Transwell 上室外,其余步骤按“2.4”项下方法操作,在倒置显微镜下随机选取 5 个视野统计迁移细胞数,取平均值。

2.5.2 细胞划痕实验

取对数生长期的 CNE-1 细胞,接种于培养皿中,待细胞铺满后,用无菌移液枪头在培养皿内垂直划线,然后按“2.3.2”项下方法分组、处理,分别在干预 0 和 24 h 时使用显微镜观察并测量划痕宽度。依据公式计算细胞迁移率:细胞迁移率=(0 h 划痕宽度-24 h 划痕宽度)/0 h 划痕宽度×100%。

2.6 细胞凋亡率检测

根据流式细胞术,收集“2.3.1”项下细胞,用 PBS 洗涤 2 次,去除残留培养基和死细胞,加入胰酶消化,离心去除上清液,用预冷的 PBS 洗涤细胞,PBS 重悬细胞制成单细胞悬液,加入适量 Annexin V-FITC 染液和 PI 染液,轻轻混匀后,室温下避光孵育 15 min,使用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

2.7 细胞中 MAPK 信号通路相关基因表达的检测

根据 RT-qPCR 法,收集“2.3.1”项下细胞,加入 TRIzol 试剂提取总 RNA,检测其纯度和浓度后,反转录成 cDNA,然后进行 PCR 扩增。以 GAPDH 为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)、ERK1、ERK2、JNK mRNA 的表达水平。PCR 引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计、合成,引物序列及产物长度见表 1。

表 1 PCR 引物序列及产物长度

基因	引物序列(5'→3')	产物长度/bp
MEK	正向引物:CCCTTAGCTCATACGGAATGGAC	239
	反向引物:GAGCCAACCTGCAAAATCCAC	
ERK1	正向引物:CATCAACATGAAGGCCCGAA	155
	反向引物:CTTCTCCACTGTGATCCGTT	
ERK2	正向引物:ATCCCCATCACAAGAAGACCTG	187
	反向引物:AGCCTGTTCTACTTCAATCTCT	
JNK	正向引物:ACACCACAGAAATCCCTAGAAG	134
	反向引物:CACAGCATCTGATAGAGAAGGT	
GAPDH	正向引物:CTTTGTCAAGCTCAITTCCTGG	133
	反向引物:TCTTCTCTTGTGCTCTTGC	

2.8 细胞中生物学行为和 MAPK 信号通路相关蛋白表达的检测

根据 Western blot 法,收集“2.3.1”及“2.3.2”项下细胞,裂解后提取总蛋白,测定蛋白浓度后进行变性。取变性蛋白,电泳分离,转移到聚偏二氟乙烯膜上,用 5% 脱脂奶粉封闭 2 h 后,加入 p-JNK、JNK、p-ERK1/2、ERK1/2、p38、p-p38、Ki67、MMP-9、cleaved-caspase-3、GAPDH、β-actin 一抗(稀释比例分别为 1:5 000、1:2 000、1:4 000、1:10 000、1:5 000、1:1 000、1:10 000、1:1 000、1:1 000、1:1 000),4 ℃下孵育过夜;次日加入相应二抗(稀释比例均为 1:5 000),室温下孵育 2 h;使用 ECL 化学发光试剂显色,ChemiDoc 型成像系统成像,用

Image J软件分析目的蛋白与内参(GAPDH或 β -actin)的灰度值比值。分别以p-JNK与JNK、p-p38与p38的比值评价“2.3.1”项下细胞中MAPK信号通路相关蛋白的表达水平;以p-JNK与JNK、p-p38与p38的比值验证SB和SP抑制剂对“2.3.2”项下细胞中相关蛋白的影响,并检测细胞中生物学行为相关蛋白MMP-9、Ki67、cleaved-caspase-3的表达水平。

2.9 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 SOP浓度的筛选

与不加SOP(即加入PBS)比较,SOP的浓度达到25 $\mu\text{mol/L}$ 时,能够显著抑制CNE-1细胞的存活率($P<0.05$),且随着SOP浓度的升高,其抑制作用也相应增强。SOP对CNE-1细胞的半数抑制浓度为103.40 $\mu\text{mol/L}$ 。为了保证细胞的有效存活率,本研究选择25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 作为SOP的低、中、高浓度进行后续实验。

3.2 SOP对CNE-1细胞侵袭、迁移的影响

与空白组比较,SOP-L组、SOP-M组、SOP-H组侵袭

细胞数和迁移细胞数均显著减少($P<0.05$)。结果见图1。

3.3 SOP对CNE-1细胞凋亡的影响

与空白组比较,SOP-L组、SOP-M组、SOP-H组细胞凋亡率均显著升高($P<0.05$)。结果见图2。

3.4 SOP对CNE-1细胞中MAPK信号通路相关基因及蛋白表达的影响

与空白组比较,SOP-L组、SOP-M组、SOP-H组细胞中MEK、ERK1、ERK2(SOP-L组除外)、JNK mRNA表达水平均显著降低,p-ERK/ERK、p-p38/p38、p-JNK/JNK均显著升高($P<0.05$)。结果见图3。

3.5 SP及SB对CNE-1细胞中p-p38/p38值、p-JNK/JNK值的影响

与空白组比较,SOP-H组细胞中p-p38/p38值和p-JNK/JNK值均显著升高($P<0.05$);SOP-H+SB组细胞中p-JNK/JNK值显著升高($P<0.05$);SOP-H+SP组细胞中p-p38/p38值显著升高($P<0.05$),p-JNK/JNK显著降低($P<0.05$)。与SOP-H组比较,SOP-H+SB组和SOP-H+SP组细胞中p-p38/p38值和p-JNK/JNK值均显著降低($P<0.05$)。结果见图4。

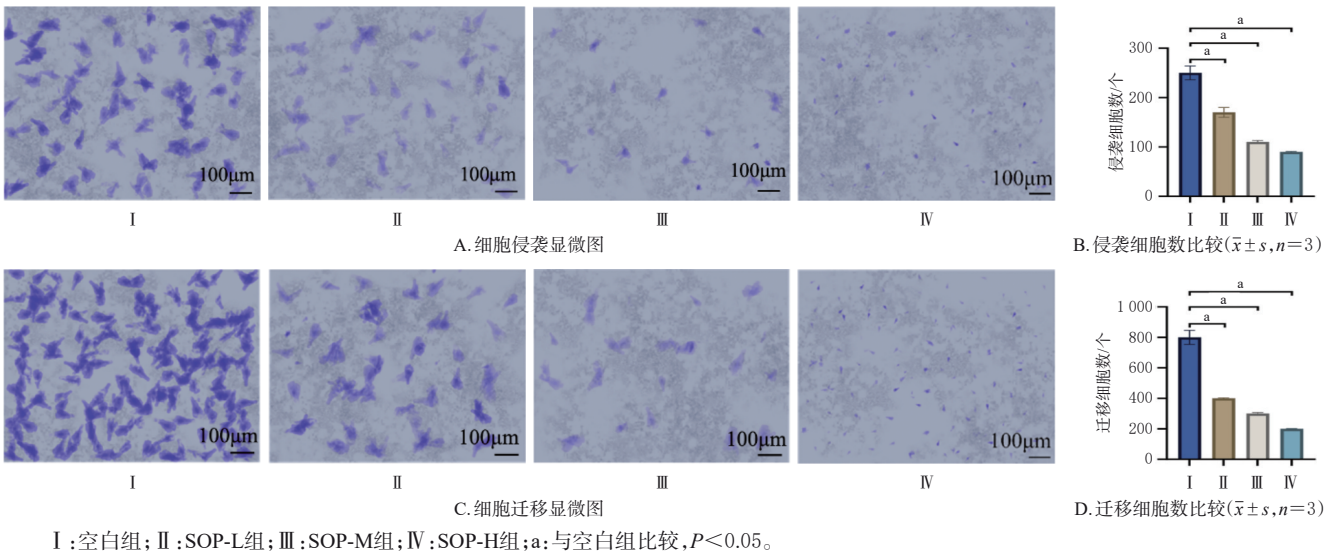


图1 SOP对CNE-1细胞侵袭、迁移的影响

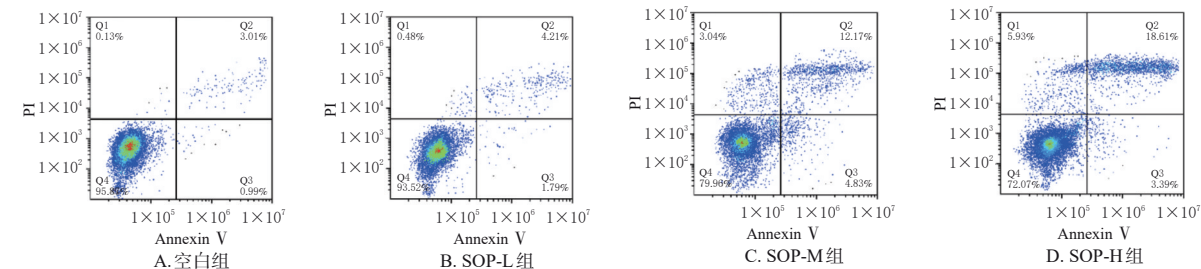
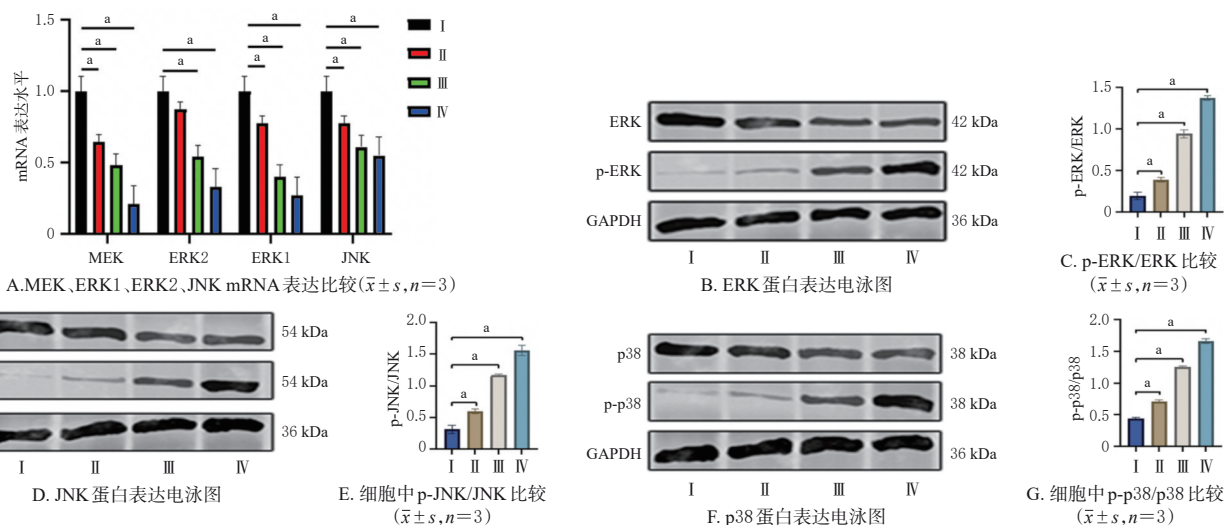
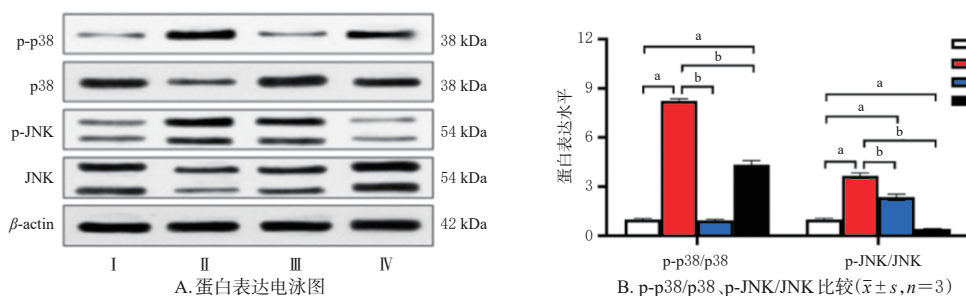


图2 SOP对CNE-1细胞凋亡的影响



I : 空白组; II : SOP-L组; III : SOP-M组; IV : SOP-H组; a: 与空白组比较, $P < 0.05$ 。

图3 SOP对CNE-1细胞中MAPK信号通路相关基因及蛋白表达的影响



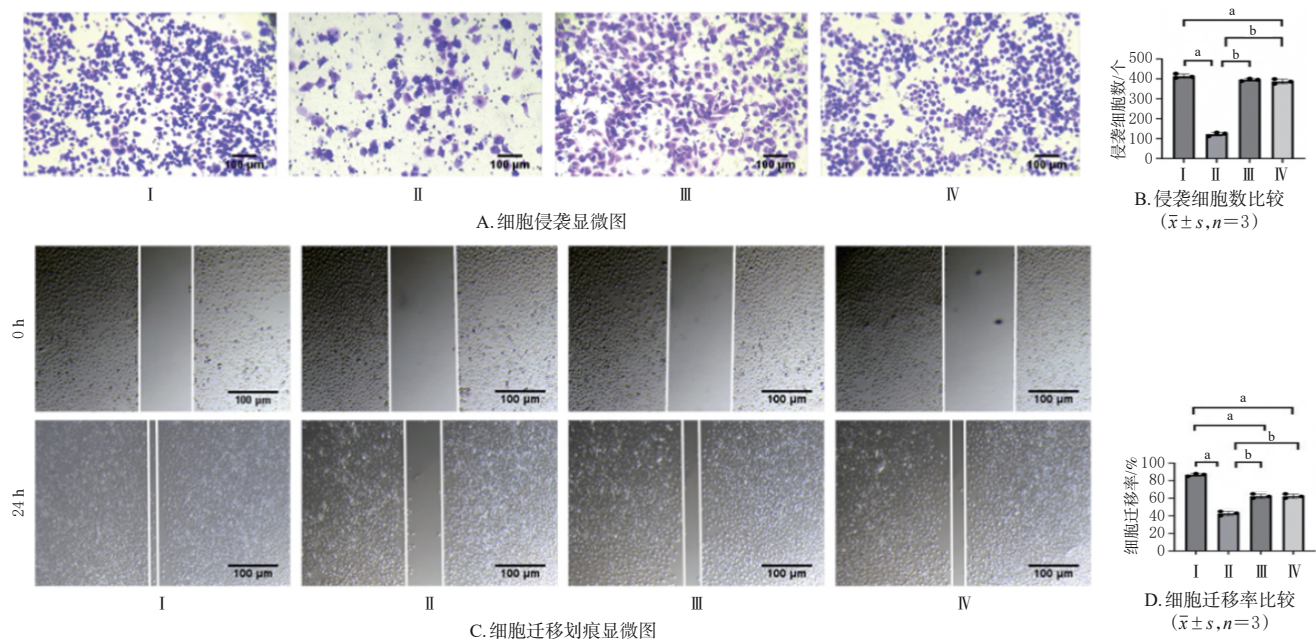
I : 空白组; II : SOP-H组; III : SOP-H+SB组; IV : SOP-H+SP组; a: 与空白组比较, $P < 0.05$; b: 与SOP-H组比较, $P < 0.05$ 。

图4 SP及SB对CNE-1细胞中p-p38/p38、p-JNK/JNK的影响

3.6 抑制p38/JNK信号通路对SOP调控CNE-1细胞生物学行为的影响

与空白组比较, SOP-H组、SOP-H+SB组、SOP-H+SP组侵袭细胞数(SOP-H+SB组除外)均显著减少, 细胞

迁移率均显著降低($P < 0.05$)。与SOP-H组比较, SOP-H+SB组和SOP-H+SP组侵袭细胞数均显著增加($P < 0.05$), 细胞迁移率均显著升高($P < 0.05$)。结果见图5。

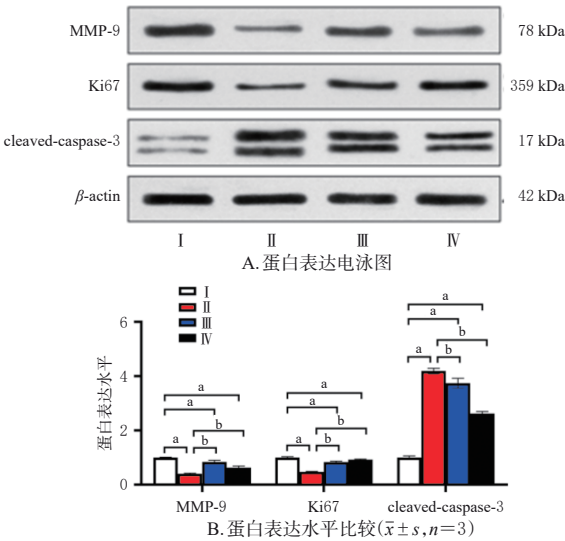


I : 空白组; II : SOP-H组; III : SOP-H+SB组; IV : SOP-H+SP组; a: 与空白组比较, $P < 0.05$; b: 与SOP-H组比较, $P < 0.05$ 。

图5 抑制p38/JNK信号通路对SOP调控CNE-1细胞生物学行为的影响

3.7 抑制p38/JNK信号通路对SOP调控CNE-1细胞生物学行为相关蛋白表达的影响

与空白组比较,SOP-H组、SOP-H+SB组、SOP-H+SP组细胞中MMP-9和Ki67蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$),cleaved-caspase-3蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$)。与SOP-H组比较,SOP-H+SB组和SOP-H+SP组细胞中MMP-9和Ki67蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$),cleaved-caspase-3蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$)。结果见图6。



I:空白组;II:SOP-H组;III:SOP-H+SB组;IV:SOP-H+SP组;a:与空白组比较, $P<0.05$;b:与SOP-H组比较, $P<0.05$ 。

图6 抑制p38/JNK信号通路对SOP调控CNE-1细胞生物学行为相关蛋白表达的影响

4 讨论

恶性肿瘤最基本的生物学特征是细胞周期调控紊乱导致的细胞恶性转化和肿瘤细胞失控性增殖^[11]。本研究结果证实,SOP可有效抑制CNE-1细胞的侵袭和迁移能力,促进细胞凋亡。

MAPK属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,其信号系统由ERK、JNK、p38等亚家族构成。该通路通过磷酸化级联反应激活核转录因子及下游效应蛋白,在细胞增殖、分化、迁移及凋亡等生物学过程中发挥关键调控作用^[12-13]。Ki67是增殖标志物,MMP-9是侵袭标志物,cleaved-caspase-3是凋亡相关蛋白。本研究结果显示,SOP可促进CNE-1细胞中ERK、JNK、p38蛋白发生磷酸化,进而诱导CNE-1细胞凋亡。此外,本研究还通过对比联合p38抑制剂SB或JNK抑制剂SP发现,抑制p38/JNK信号通路能显著减弱SOP对CNE-1细胞的多重调控作用,具体表现为:显著降低SOP诱导的促凋亡和抑制增殖效应,显著削弱SOP的抗侵袭迁移作用。

综上所述,SOP可抑制CNE-1细胞增殖、迁移及侵袭,并诱导其凋亡,其作用机制可能与促进MAPK信号通路相关蛋白的磷酸化有关。然而,本研究仅在细胞层面上证实了SOP在调控MAPK信号通路方面的作用,后续还需在体内动物实验中进一步验证。

参考文献

[1] SIAK P Y, KHOO A S, LEONG C O, et al. Current status and future perspectives about molecular biomarkers of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2021, 13 (14):3490.

[2] 丁锴,陈仁杰. 鼻咽癌的治疗进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(6):921-926,936.

[3] LEE S, RAUCH J, KOLCH W. Targeting MAPK signaling in cancer: mechanisms of drug resistance and sensitivity[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3):1102.

[4] MA Y, NICOLET J. Specificity models in MAPK cascade signaling[J]. FEBS Open Bio, 2023, 13(7):1177-1192.

[5] ZOU X, BLANK M. Targeting p38 MAP kinase signaling in cancer through post-translational modifications[J]. Cancer Lett, 2017, 384:19-26.

[6] LIU J, HE L, ZHANG W Q, et al. Evodiamine inhibits proliferation and induces apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells via the SRC/ERBB2-mediated MAPK/ERK signaling pathway[J]. J Transl Med, 2024, 22(1):859.

[7] PUA L J W, MAI C W, CHUNG F F, et al. Functional roles of JNK and p38 MAPK signaling in nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3):1108.

[8] 侯海涛,王斌斌,李苓. 山豆根通过MAPK信号通路调节乳腺癌细胞增殖、凋亡[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43 (8):1943-1947.

[9] 彭百承,黄健,李萍,等. 山豆根颗粒及其饮片抗肿瘤作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23):190-193.

[10] 南俊伶,王超众,闫广利,等. 山豆根抗鼻咽癌活性成分的筛选[J]. 中国药房, 2022, 33(11):1320-1323,1329.

[11] 詹启敏,陈杰. 细胞周期与肿瘤转化医学[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(1):1-7.

[12] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3):1997-2007.

[13] SUN Y, LIU W Z, LIU T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2015, 35(6):600-604.

(收稿日期:2025-04-28 修回日期:2025-08-30)

(编辑:邹丽娟)