

基于网络药理学和分子对接技术探索山豆根抗鼻咽癌的作用机制与物质基础

唐文雅, 魏明星, 李煦照, 张帅男*

贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2024年11月23日; 录用日期: 2025年1月2日; 发布日期: 2025年1月13日

摘要

目的: 基于网络药理学和分子对接技术探索山豆根抗鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)的作用机制与物质基础。方法: 前期研究获取山豆根的活性成分。通过Swiss Target Prediction数据库筛选出山豆根化学成分的潜在作用靶点; GeneCards、OMIM、CTD等数据库检索鼻咽癌的潜在基因靶点; 使用Venny 2.0.1平台筛选药物与疾病作用的交集靶点; 将药物与疾病的交集靶点导入至String平台构建蛋白互作(PPI)网络, 将PPI网络导入Cytoscape软件筛选核心靶点, 在Cytoscape软件中制作“中药-活性成分-靶点-疾病”网络图筛选核心活性成分。应用DAVID数据库进行GO和KEGG富集分析, 预测涉及的生物过程与代谢通路。使用CB-DOCK2对山豆根抗鼻咽癌的核心活性成分及核心靶点进行分子对接。结果: 本研究共筛选山豆根抗鼻咽癌的31个有效活性成分以及51个交集靶点, 其中核心活性成分主要包括葛根素、大豆苷、白蜡树素等; 核心靶点主要包括MMP9、肿瘤坏死因子(TNF- α)、MMP1、MMP2、IL2等。GO分析主要涉及单碳代谢过程、兴奋性突触后电位、单原子离子跨膜转运等生物过程, KEGG分析主要富集在氮代谢信号通路、炎症性肠病信号通路、膀胱癌信号通路等信号通路。分子对接结果显示核心靶点对应的活性成分具有良好的结合能力。结论: 应用网络药理学和分子对接技术预测山豆根抗鼻咽癌的作用机制以及物质基础, 为其进一步研究提供新的思路与线索。

关键词

山豆根, 鼻咽癌, 网络药理学, 分子对接, 作用机制, 物质基础

To Explore the Mechanism of Action and Material Basis of *Sophora tonkinensis* Gagnep in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

*通讯作者。

文章引用: 唐文雅, 魏明星, 李煦照, 张帅男. 基于网络药理学和分子对接技术探索山豆根抗鼻咽癌的作用机制与物质基础[J]. 生物医学, 2025, 15(1): 102-110. DOI: 10.12677/hjbm.2025.151011

Wenya Tang, Mingxing Wei, Xuzhao Li, Shuainan Zhang*

College of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Nov. 23rd, 2024; accepted: Jan. 2nd, 2025; published: Jan. 13th, 2025

Abstract

Objective: To explore the mechanism of action and material basis of *Sophora tonkinensis* Gagnep in the treatment of nasopharyngeal carcinoma based on network pharmacology and molecular docking technology. **Method:** Preliminary research was conducted to identify the active components of *Sophora tonkinensis* Gagnep. The Swiss Target Prediction database was utilized to screen for potential targets of the chemical constituents of *Sophora tonkinensis* Gagnep. GeneCards, OMIM, CTD, and other databases were searched to identify potential gene targets for nasopharyngeal carcinoma. The Venny 2.0.1 platform was employed to filter the intersection of drug and disease targets. The intersection targets were imported into the String platform to construct a protein-protein interaction (PPI) network, which was then imported into Cytoscape software to identify core targets and create a “Chinese medicine-active ingredient-targets-disease” network to filter core active ingredients. The DAVID database was applied for GO and KEGG enrichment analysis to predict the biological processes and metabolic pathways involved. CB-DOCK2 was used for molecular docking of the core active ingredients and core targets of *Sophora tonkinensis* Gagnep against nasopharyngeal carcinoma. **Result:** This study screened 31 effective active ingredients and 51 intersecting targets of *Sophora tonkinensis* Gagnep for anti nasopharyngeal carcinoma, among which the core active ingredients mainly include puerarin, daidzein, and dimethylfraxetin; The core targets mainly include MMP9, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), MMP1, MMP2, IL2, etc. GO analysis mainly involves a single carbon metabolism process, excitatory postsynaptic potential, monoatomic ion transmembrane transport and other biological processes. KEGG analysis mainly concentrates on the nitrogen metabolism signal pathway, inflammatory bowel disease signal pathway, bladder cancer signal pathway and other signal pathways. The molecular docking results showed that the core target had good binding ability with the corresponding active ingredient. **Conclusion:** The application of network pharmacology and molecular docking technology to predict the mechanism of action and material basis of the anti nasopharyngeal carcinoma effect of *Sophora tonkinensis* Gagnep provides new ideas and clues for further research.

Keywords

Sophora tonkinensis Gagnep, Nasopharyngeal Carcinoma, Network Pharmacology, Molecular Docking, Mechanism of Action, Material Basis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是发生于鼻咽黏膜被覆上皮及小涎腺的恶性肿瘤,是我国南方地区的高发性疾病[1]。放化疗是目前治疗鼻咽癌的有效方法,但70%的患者确诊时已为晚期,存在远处转移及复发问题[2]。但是,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治疗亟待解决的临床问题。

目前, 中医药抗肿瘤药物日益受到关注, 因其与化疗药物相比, 在抑杀肿瘤细胞的同时, 具有毒副作用小、不易产生耐药性等优势[4]。山豆根(*Sophora tonkinensis* Gagnep)为豆科植物越南槐的干燥根和根茎, 又名广豆根, 具有清热解毒、消肿利咽的功效, 可用于治疗火毒蕴结、乳蛾喉痹、咽喉肿痛、牙龈肿痛、口舌生疮[5]。现代药理学研究表明山豆根具有良好的抗肿瘤活性, 可通过多成分、多靶点、多通路抑制肿瘤细胞增殖、分化、迁移和诱导凋亡, 对多种类型的恶性肿瘤均有较好的抗癌效果, 具有较高的药用研究价值[6]。

基于此, 本研究应用网络药理学和分子对接的方法来探索山豆根抗鼻咽癌的作用靶点和活性成分, 为进一步研究山豆根治疗鼻咽癌的作用机制提供新的思路与方法。

2. 资料与方法

2.1. 中药活性成分及作用靶点的获取

通过液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)共获得山豆根的 147 个成分。运用 Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)获取山豆根有效成分 smiles 号, 将获取的选取的 smiles 号输入到 Swiss Target Prediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch>) [7] 中筛选山豆根治疗疾病的作用靶点; 对靶点进行合并、去重, 运用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org>), 限定物种为“Homo sapiens”, 收集山豆根活性成分对应靶点的基因名。

2.2. 疾病相关靶点的获取与中药-疾病交集靶点的筛选

在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://omim.org/>)、CTD 数据库(<https://ctdbase.org/>)中, 以 Nasopharyngeal Carcinoma 为关键词获取鼻咽癌的潜在作用靶点。利用 UniProt 数据库规范靶点名称。

在 Venny2.1.0 在线软件(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)中获得中药-疾病的交集靶点。

2.3. PPI 网络构建及核心靶点、成分的筛选

将中药-疾病交集靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org>), 选择“Homo sapiens”物种, 置信度“medium confidence”值为 0.900, 隐藏孤立蛋白, 下载 TSV 文件, 构建蛋白互作网络(PPI) [8]。将相关数据导入 Cytoscape 软件, 利用 CytoNCA 插件中 Closeness 参数进行分析, 筛选山豆根抗鼻咽癌的核心靶点。

在 Excel 表格中建立“中药-活性成分-作用靶点-疾病”一一对应关系的 type 文件, 在 Cytoscape 软件导入构建好的关系文件, 通过 CytoNCA 插件中 Degree 参数进行分析, 筛选山豆根抗鼻咽癌的核心成分, 同时构建“中药-活性成分-疾病靶点-疾病”相互作用网络图。

2.4. GO 和 KEGG 通路富集分析

为了研究山豆根治疗鼻咽癌的主要生物学过程及代谢通路, 将山豆根与鼻咽癌的交集靶点导入 David 在线平台(<https://david.ncifcrf.gov>)对获得的靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。选择生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组分(cellular component, CC)对山豆根治疗鼻咽癌的靶点进行 GO 生物过程富集分析, 富集结果 P 值越小表明相关程度越高。

分别选取 P 值最小的前 10 条生物学结果在微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn>)进行可视化分析。KEGG 通路富集分析同样以 P 值进行排序, 选取前 10 条通路绘制条形图进行可视化分析。

2.5. 分子对接

在 pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)获取核心成分的 SDF 结构文件, Uniprot 数据库

(<https://www.uniprot.org>)获得核心靶点的 PDB 结构文件, 运用 CB-DOCK2 软件进行分子对接。

3. 结果

3.1. 山豆根活性成分筛选与靶点预测

通过液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)共获得山豆根的 147 个成分, 在 Swiss Target Prediction 数据库查找山豆根成分的作用靶点, 将获得的活性成分靶点合并、筛选(Probability $\geq 50\%$)、去重后共得到 62 个潜在作用靶点以及 31 个主要活性成分。

3.2. 鼻咽癌相关靶点预测

在 GeneCard 数据库、OMIM 数据库、CTD 数据库中分别获得鼻咽癌相关靶基因, 对获得的靶点数据进行合并、去重, 经整理后共获得 14,522 个与鼻咽癌相关靶基因; 绘制韦恩图获取山豆根抗鼻咽癌的 51 个作用靶点, 见图 1。

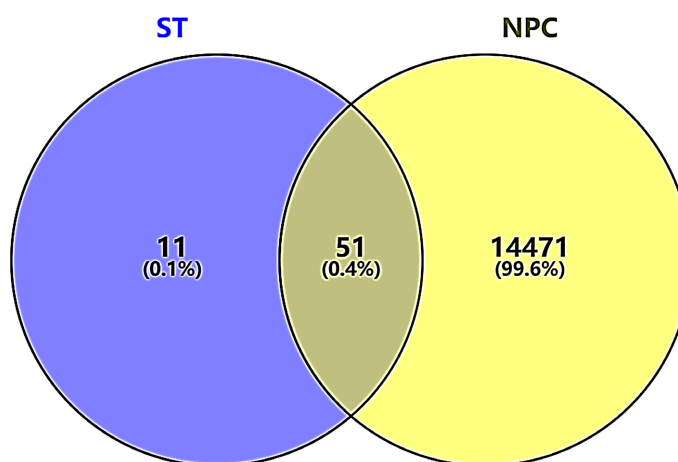


Figure 1. Intersection target map of *Sophora tonkinensis* Gagnep and nasopharyngeal carcinoma

图 1. 山豆根和鼻咽癌的交集靶点图

3.3. “中药-活性成分-疾病靶点-疾病”相互作用网络图以及 PPI 分析

将中药与疾病潜在作用靶点取交集得到的 51 个共同作用靶点, 导入至 STRING 数据库, 获得 PPI 网络图。将 PPI 网络图数据导入 Cytoscape 软件中, 利用 CytoNCA 插件中 Closeness 参数值进行筛选, 选取排名靠前的五个靶点 MMP9、MMP1、MMP2、IL2、TNF 作为山豆根抗鼻咽癌的核心靶点。将 type 文件导入 Cytoscape 软件中, 利用 CytoNCA 插件中 Degree 参数值进行筛选, 选取排名靠前的三个化合物葛根素、白蜡树素、大豆苷三个化合物作为山豆根抗鼻咽癌的核心成分。在“中药-活性成分-疾病靶点-疾病”图中共有 99 个节点, 其中来源于化合物的有 31 个, 来源于基因的有 66 个(见图 2)。

3.4. 基因本体 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析结果

将 51 个山豆根-鼻咽癌交集靶点蛋白导入 DAVID 数据库中进行 GO 和 KEGG 分析。GO 基因本体分析结果显示, 共得到 148 个富集结果, 其中生物过程 96 项, 细胞组成部分 23 项, 分子功能富集 29 项。三项富集结果按 P 值大小排序, 各选取排名前 10 的生物学结果可视化分析, 结果如图 3 所示。生物过程主要涉及单碳代谢过程、兴奋性突触后电位、单原子离子跨膜转运等过程, 细胞组成主要包含乙酰胆碱门控通道复合物、突触后膜、投射神经元、神经元胞体等, 分子功能主要包含乙酰胆碱结合、锌离子

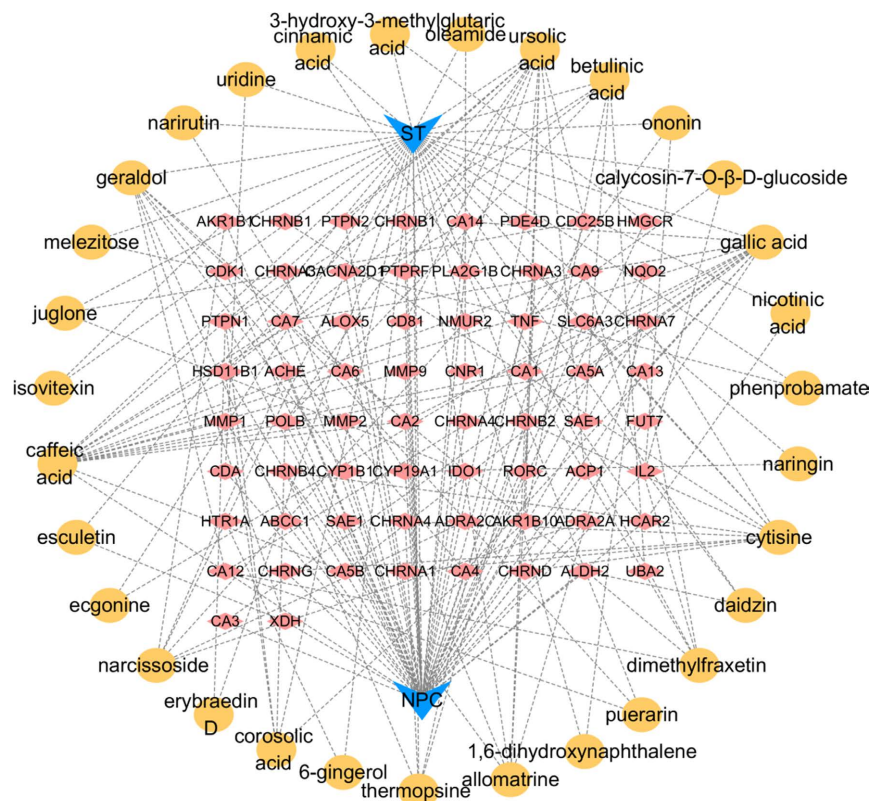


Figure 2. “Traditional Chinese medicine-active ingredient-disease target-disease” interaction network
图 2. “中药 - 活性成分 - 疾病靶点 - 疾病”相互作用网络图

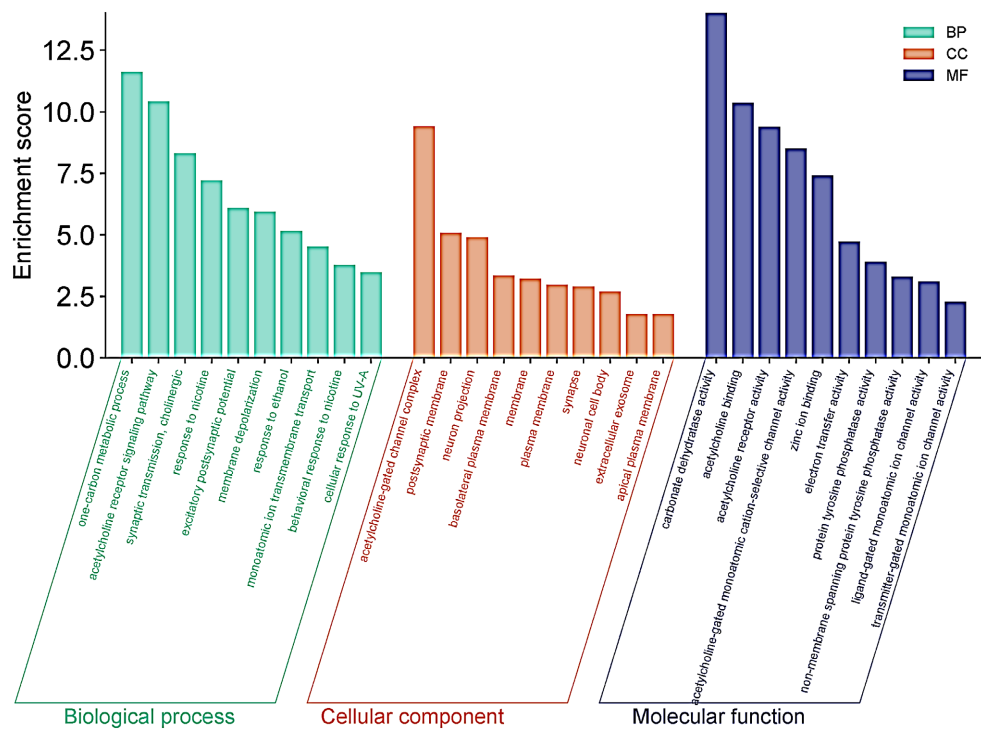


Figure 3. GO enrichment analysis
图 3. GO 富集分析

结合、碳酸盐脱水酶活性、蛋白酪氨酸磷酸酶活性等。

KEGG 通路富集分析共富集到 12 条信号通路，根据结果的 P 值大小排序，选取排名前 10 的通路进行可视化分析，结果如图 4 所示。富集结果主要涉及到氮代谢信号通路、炎症性肠病信号通路、膀胱癌信号通路等信号通路等。

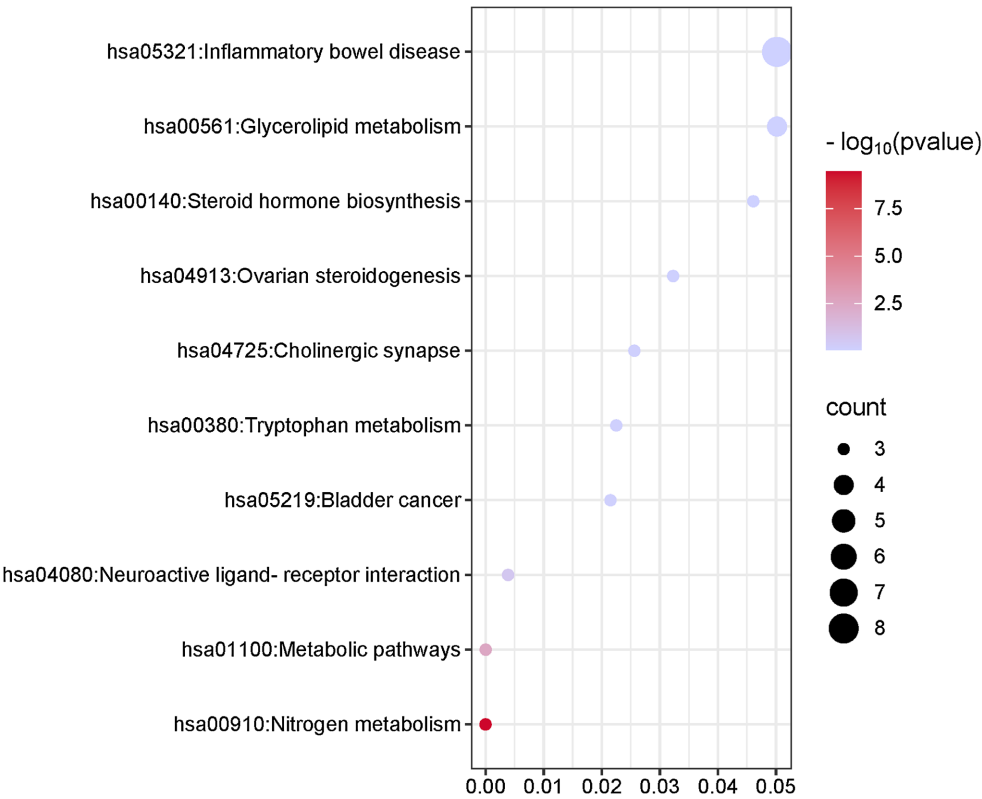


Figure 4. Bubble plot of KEGG pathway enrichment analysis
图 4. KEGG 通路富集分析气泡图

3.5. 分子对接验证

将“中药 - 活性成分 - 疾病靶点 - 疾病”相互作用网络中得到的 3 个核心成分，葛根素、白蜡树素、大豆苷为配体与蛋白质互作网络中确定的核心靶点 MMP9、MMP2、MMP1、IL2、TNF 为受体进行分子对接，对接结果如表 1 所示。据文献研究，当结合能 < -5 kcal·mol⁻¹ 时，配体和受体具有较好的结合活性，当结合能 < -7 kcal·mol⁻¹ 时，配体和受体具有强烈的结合活性[9]。根据分子对接结果显示，结合能均 < -5 kcal·mol⁻¹，表示山豆根中的核心成分与核心靶点间均具有较好的结合活性，预测结果可靠。

Table 1. Docking results of active ingredients and potential target molecules
表 1. 活性成分与潜在靶点分子对接结果

成分	MMP9	TNF	MMP1	MMP2	IL2
puerarin	-9.2	-6.2	-7.6	-8.6	-6.8
dimethylfraxetin	-6.1	-5.2	-6.1	-6.8	-5.1
daidzin	-8.8	-6.2	-7.7	-8.4	-7.2

4. 讨论与结论

鼻咽癌是一种浸润性高、转移性强的肿瘤,发现时往往已发生局部或远处转移[10],在鼻咽癌的治疗中局部放疗加化疗可提高鼻咽癌患者的生存率[11]。但部分鼻咽癌患者对化疗不敏感,或不能承受高剂量化疗的副作用。研究表明,中医对鼻咽癌治疗有一定作用[12]鉴于山豆根药理作用中具有抗肿瘤活性,山豆根在鼻咽癌治疗中有较大应用潜力。因此本研究拟采用网络药理学方法分析其抗鼻咽癌的作用,并探讨其机制。

本研究以网络药理学为基础,对山豆根抗鼻咽癌进行了分析,筛选出山豆根治疗鼻咽癌主要包括葛根素、大豆苷、白蜡树素等活性成分;葛根素在抗肿瘤的方面都有显著性的疗效[13],在邓晰文的研究中发现葛根素可抑制鼻咽癌 CNE1 细胞 GPX4 的表达,GPX4 表达的下调和升高 ROS 的水平进而诱导鼻咽癌 CNE1 细胞铁死亡与葛根素的抗肿瘤作用相关。葛根素在治疗鼻咽癌 CNE1 细胞中的作用靶点及应用价值提供新的依据,但具体的抗肿瘤机制仍需进一步探究[14]。同时发现,山豆根可能通过作用于 MMP9、肿瘤坏死因子(TNF- α)、MMP1、MMP2、IL2 等核心靶点发挥作用,基质金属蛋白酶(Matrixmetal-loproteinase, MMPs)是锌离子依赖性内切酶性蛋白酶家族,能够通过降解细胞外基质(Extra cellular matrix, ECM),在肿瘤细胞的侵袭破坏及转移过程中起到至关重要的作用[15]。鼻咽癌患者死亡的一个主要原因是发生转移[16]在鼻咽癌侵袭转移过程中,肿瘤细胞只有通过降解 ECM 并侵入血管,随全身血液循环才能到达转移靶器官[17]。基质金属蛋白酶(MMPs)是降解 ECM 最重要的蛋白水解酶[18]目前研究较多的是 MMP-2、MMP-9 [19]。MMP9 属于明胶酶,能水解明胶蛋白、弹性蛋白等细胞外基质的主要成分[20]。大量研究证明 MMP9 在肿瘤的侵袭和转移中有着重要的作用[21]。MMP-2 是目前发现的基质金属蛋白酶家族二十多个种类中研究得最为广泛且最重要的一种侵袭性因子[22],其在肿瘤细胞的浸润和转移、新生血管等恶性特征中也发挥着十分重要的作用[23][24]。有研究表明,MMP-2、MMP-9 在鼻咽癌细胞中表达量升高[18][25],并可促进细胞转移[26]。MMP1 也属于基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)家族,MMP1 消化 I、III 型胶原和蛋白多糖,使肿瘤细胞沿缺失的基底膜向周围组织浸润,促进癌细胞进一步侵袭和转移[27]。有研究显示,MMP1 的高表达参与了鼻咽癌淋巴转移[28],促进鼻咽癌的发病过程[29]。IL-2 由 Th1 细胞分泌,是调节免疫应答的重要细胞因子,已有抵抗病毒、细菌感染,抑制肿瘤细胞增殖分化作用[30]。有关研究发现,IL-2 通过促进 T 细胞增殖,诱导 B 细胞分泌抗体,提高 T 细胞杀伤作用,增强 NK 细胞活性,从而抑制肿瘤细胞活性作用[31]。研究结果发现[30]鼻咽癌患者血清 IL-2 水平明显低于正常者。鼻咽癌患者的 IL-2 水平明显低于正常人组[32]。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,其表达的异常一定程度上反映了机体免疫功能状况[33]。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[34]。有研究表明[35],TNF- α 表达的升高可反映鼻咽癌的严重程度。

综上,本研究结果表明山豆根对鼻咽癌的治疗涉及葛根素(puerarin)、大豆苷(daidzin)、白蜡树素(dimethylfraxetin)等活性成分以及 MMP9、肿瘤坏死因子(TNF- α)、MMP1、MMP2、IL2 等靶点,本研究基于网络药理学和分子对接技术探讨山豆根抗鼻咽癌作用机制和物质基础,阐述了多成分、多靶点间的复杂网络相互作用关系,为进一步开展动物模型实验提供了理论依据。

基金项目

国家自然科学基金项目(81960749)。

参考文献

- [1] 陈晓钟,黄爽.鼻咽癌的治疗进展[J].浙江医学,2021,43(2):129-133.

- [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. 同期放化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] 陈思睿, 吴天鸿, 刘洁, 等. 基于网络药理学、分子对接、实验研究探讨白屈菜治疗鼻咽癌的物质基础及潜在机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(2): 278-287.
- [5] 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.
- [6] 张胜利, 王超众, 闫广利, 等. 山豆根抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(20): 6844-6855.
- [7] 王洁琼, 郭知鑫, 何穗穗, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨三七治疗肝纤维化的作用机制[J]. 山东化工, 2024, 53(19): 27-31, 35.
- [8] 黄晴, 施春燕. 基于网络药理学研究白芍治疗肝纤维化的作用机制[J]. 药学实践与服务, 2023, 41(8): 485-491.
- [9] 龙远雄, 徐寅, 邓桂明. 基于网络药理学与分子对接技术探讨白花蛇舌草治疗鼻咽癌的作用机制[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(5): 647-651.
- [10] Guo, R., Mao, Y., Tang, L., Chen, L., Sun, Y. and Ma, J. (2019) The Evolution of Nasopharyngeal Carcinoma Staging. *The British Journal of Radiology*, **92**, Article ID: 20190244. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190244>
- [11] Ng, W.T., Corry, J., Langendijk, J.A., Lee, A.W.M., Mäkitie, A., Mendenhall, W.M., *et al.* (2020) Current Management of Stage IV Nasopharyngeal Carcinoma without Distant Metastasis. *Cancer Treatment Reviews*, **85**, Article ID: 101995. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.101995>
- [12] 王兵, 侯炜. 中医辨治鼻咽癌的几点认识[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(1): 89-91.
- [13] 张鑫淼, 宋爱英. 中医药诱导铁死亡在鼻咽癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2647-2652.
- [14] 邓晰文. 葛根素抑制鼻咽癌 CNE1 细胞增殖的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 百色: 右江民族医学院, 2023.
- [15] Shao, W., Wang, W., Xiong, X., Cao, C., Yan, T.D., Chen, G., *et al.* (2011) Prognostic Impact of MMP-2 and MMP-9 Expression in Pathologic Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **104**, 841-846. <https://doi.org/10.1002/jso.22001>
- [16] Wong, K.C.W., Hui, E.P., Lo, K., Lam, W.K.J., Johnson, D., Li, L., *et al.* (2021) Nasopharyngeal Carcinoma: An Evolving Paradigm. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 679-695. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00524-x>
- [17] 黄武, 孟易禹, 张丽娜. miR-155 通过调节 ETS1 促进鼻咽癌细胞侵袭转移能力的研究[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(10): 872-877.
- [18] Zhou, G., Zhai, Y., Cui, Y., Qiu, W., Yang, H., Zhang, X., *et al.* (2007) Functional Polymorphisms and Haplotypes in the Promoter of the MMP2 Gene Are Associated with Risk of Nasopharyngeal Carcinoma. *Human Mutation*, **28**, 1091-1097. <https://doi.org/10.1002/humu.20570>
- [19] 吴华杰, 屠德桢, 李磊, 等. 白藜芦醇对鼻咽癌转移能力的影响及其分子机制[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(2): 14-22.
- [20] Zhou, M., Qin, S., Chu, Y., *et al.* (2014) Immunolocalization of MMP-2 and MMP-9 in Human Rheumatoid Synovium. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**, 3048-56.
- [21] Lv, Y., Zhao, X., Zhu, L., Li, S., Xiao, Q., He, W., *et al.* (2018) Targeting Intracellular MMPs Efficiently Inhibits Tumor Metastasis and Angiogenesis. *Theranostics*, **8**, 2830-2845. <https://doi.org/10.7150/thno.23209>
- [22] Alrehaili, A.A., Gharib, A.F., Karam, R.A., Alhakami, R.A., El Sawy, W.H. and Abd Elrahman, T.M. (2019) Clinical Significance of Plasma MMP-2 and MMP-9 Levels as Biomarkers for Tumor Expression in Breast Cancer Patients in Egypt. *Molecular Biology Reports*, **47**, 1153-1160. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05216-5>
- [23] Chang, H., Chen, P., Yang, S., Sun, Y., Wu, S., Hung, T., *et al.* (2011) Silibinin Inhibits the Invasion and Migration of Renal Carcinoma 786-O Cells *in Vitro*, Inhibits the Growth of Xenografts *in Vivo* and Enhances Chemosensitivity to 5-fluorouracil and Paclitaxel. *Molecular Carcinogenesis*, **50**, 811-823. <https://doi.org/10.1002/mc.20756>
- [24] Webb, A.H., Gao, B.T., Goldsmith, Z.K., Irvine, A.S., Saleh, N., Lee, R.P., *et al.* (2017) Inhibition of MMP-2 and MMP-9 Decreases Cellular Migration, and Angiogenesis in *in Vitro* Models of Retinoblastoma. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 434. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3418-y>
- [25] Liu, Z., Li, L., Yang, Z., Luo, W., Li, X., Yang, H., *et al.* (2010) Increased Expression of MMP9 Is Correlated with Poor Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma. *BMC Cancer*, **10**, Article No. 270. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-270>
- [26] Wang, D., Wu, C., Liu, D., Zhang, L., Long, G., Hu, G., *et al.* (2019) Ginsenoside Rg3 Inhibits Migration and Invasion of Nasopharyngeal Carcinoma Cells and Suppresses Epithelial Mesenchymal Transition. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 8407683. <https://doi.org/10.1155/2019/8407683>

-
- [27] Funayama, H., Ishikawa, S., Kubo, N., Katayama, T., Yasu, T., Saito, M., *et al.* (2004) Increases in Interleukin-6 and Matrix Metalloproteinase-9 in the Infarct-Related Coronary Artery of Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*, **68**, 451-454. <https://doi.org/10.1253/circj.68.451>
- [28] Sapkota, D., Bruland, O., Costea, D.E., Haugen, H., Vasstrand, E.N. and Ibrahim, S.O. (2011) S100A14 Regulates the Invasive Potential of Oral Squamous Cell Carcinoma Derived Cell-Lines *in Vitro* by Modulating Expression of Matrix Metalloproteinases, MMP1 and Mmp9. *European Journal of Cancer*, **47**, 600-610. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.012>
- [29] 黄仕思, 梁倩影, 许振胜, 等. MMP20 在鼻咽癌中表达及与预后关联性分析[J]. 中国热带医学, 2020, 20(9): 814-817, 821.
- [30] 王海妮, 陈安青. 血清 IFN- γ 、IL-2、EGF 预测鼻咽癌患者放疗敏感性和预后的相关性分析[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(3): 300-304.
- [31] 周美秀, 涂建仁. 鼻咽癌外周血 IL-2、IL-10 水平与其放化疗敏感性的相关性分析[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(4): 598-602.
- [32] 任亮, 顾涛, 徐洁洁. 鼻咽癌患者放疗前后血清 SE-cad、IL-2、SIL-2R 和 TNF- α 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(5): 373-375.
- [33] 高翠云, 樊湘珍, 王瑞雪, 等. 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.
- [34] Propper, D.J. and Balkwill, F.R. (2022) Harnessing Cytokines and Chemokines for Cancer Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **19**, 237-253. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00588-9>
- [35] 史鹏帅, 边宇. 鼻咽癌患者血清肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-17 表达水平及其相关性[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(8): 1823-1826.