

基于MAPK信号通路探讨中药抗鼻咽癌作用的研究进展[△]

李媛媛^{1,2*},曹洋^{1,2},姜雨饮^{1,2},张馨月^{1,2},李静波^{1,2#}(1.河南中医药大学第二临床医学院耳鼻喉科,郑州450002;2.河南中医药大学第二附属医院耳鼻喉科,郑州 450011)

中图分类号 R285;R965

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2026)01-0117-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.01.21



摘要 鼻咽癌是起源于鼻咽部黏膜上皮的恶性肿瘤,近年来其发病率与死亡率持续上升,目前临床仍缺乏兼具良好疗效与安全性的治疗方案。丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号通路在细胞增殖、分化、凋亡及侵袭等生物学过程中起关键调控角色,参与鼻咽癌的发生进展,是抗鼻咽癌的重要靶点。本文系统综述了MAPK信号通路在鼻咽癌中的作用机制,以及中药活性成分和复方通过调控该通路发挥抗鼻咽癌作用的研究现状。结果显示,黄酮类(木犀草素、高丽槐素、黄芩素等)、生物碱类(苦木西定I、汉防己甲素等)、萜类(补骨脂酚、斑蝥酸)等中药活性成分,以及中药复方(鼻咽解毒胶囊、益气解毒方)可通过调控MAPK信号通路,诱导鼻咽癌细胞自噬与凋亡、促进细胞焦亡、逆转耐药、阻断上皮-间质转化、减弱细胞干性、阻滞细胞周期等机制,从而多途径抑制鼻咽癌的发生发展。

关键词 中药;丝裂原激活的蛋白激酶;信号通路;鼻咽癌;研究进展

Research progress on the anti-nasopharyngeal carcinoma effect of traditional Chinese medicine based on MAPK signaling pathway

LI Yuanyuan^{1,2}, CAO Yang^{1,2}, JIANG Yuyin^{1,2}, ZHANG Xinyue^{1,2}, LI Jingbo^{1,2}(1. Dept. of Otorhinolaryngology, Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; 2. Dept. of Otorhinolaryngology, the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450011, China)

ABSTRACT Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant tumor originating from the mucosal epithelium of the nasopharynx. In recent years, its incidence and mortality rates have shown a continuous upward trend, and there is still a lack of therapeutic regimens with both favorable efficacy and safety in clinical practice. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway plays a key regulatory role in biological processes such as cell proliferation, differentiation, apoptosis and invasion. It is widely involved in the occurrence and progression of NPC, and serves as an important target in the research field of anti-NPC therapy. This article systematically elaborates on the mechanism of action of the MAPK signaling pathway in NPC, and reviews the research status regarding the anti-NPC effect of active components of traditional Chinese medicine (TCM) and TCM compound prescriptions by regulating this signaling pathway. The results show that TCM active components, including flavonoids (luteolin, maackiain, baicalein, etc.), alkaloids (picrasidine I, tetrandrine, etc.), terpenoids (bakuchiol, cantharidic acid), as well as traditional Chinese medicine compound formulas (such as Biyan jiedu capsules and Yiqi jiedu formula) can exert effects including inducing autophagy and apoptosis of NPC cells, promoting pyroptosis, reversing drug resistance, blocking epithelial-mesenchymal transition, weakening cell stemness and arresting cell cycle progression by regulating the MAPK signaling pathway, thereby inhibiting the occurrence and development of NPC through multiple pathways.

KEYWORDS traditional Chinese medicine; mitogen-activated protein kinase; signaling pathway; nasopharyngeal carcinoma; research progress

△基金项目 国家中医药管理局中医药古籍文献和特色技术传承专项(No.GZY-KJS-2020-085);河南省中医药科学研究专项(No.2022ZYZD10, No.2018ZY1010)

*第一作者 住院医师,硕士。研究方向:中西医结合防治耳鼻咽喉疾病。E-mail:15538928873@163.com

#通信作者 主任医师,硕士。研究方向:中西医结合防治耳鼻咽喉疾病。E-mail:13373926637@163.com

鼻咽癌是一种具有高度侵袭性的头颈部恶性肿瘤,不仅严重危害患者健康,也给社会带来沉重的负担。相关数据显示,我国是全球鼻咽癌发病率最高的国家,且近年来其发病率与死亡率仍呈上升趋势,防控形势严峻^[1]。目前,临床治疗鼻咽癌的主要手段包括手术、化

疗、放疗及靶向治疗等,但仍存在不良反应明显、易产生耐药性及患者生活质量改善有限等问题,导致整体疗效尚不理想^[2]。因此,探寻兼具安全性与有效性的鼻咽癌治疗策略已成为当前医学科研领域的重点。

近年来,中药基于辨证论治与整体观念的抗癌策略在国际上日益受到重视。研究表明,中药具有独特的抗鼻咽癌作用机制,不仅能延缓疾病进展、降低恶化风险,还可改善患者生存质量并优化整体治疗结局^[3]。丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是调控细胞应答与维持细胞稳态的关键信号分子,其相关信号通路主要包括胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2、c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)1/2/3及p38 MAPK三类,这些信号通路与鼻咽癌的发生、进展、浸润及转移密切相关,已成为抗鼻咽癌机制研究的重要靶点,对深入阐释其发病机制及探索新型治疗策略具有重要价值^[4]。目前已有研究证实,多种中药活性成分及复方能够通过调控MAPK信号通路发挥抗鼻咽癌作用,但相关机制尚未进行系统总结。基于此,本文对现阶段中药调控MAPK信号通路抑制鼻咽癌细胞增殖、侵袭与转移的作用机制进行梳理与综述,旨在为后续相关科研工作推进及临床实践应用提供参考。

1 MAPK信号通路在抗鼻咽癌中的作用

1.1 调控鼻咽癌细胞自噬

研究证实,激活细胞自噬可显著抑制鼻咽癌细胞的增殖与扩散,MAPK信号通路在此过程中发挥关键调控作用^[5]。Beclin-1作为自噬关键调控因子,其表达受JNK/c-Jun信号通路正向调控,该通路激活可通过上调Beclin-1的表达,诱导鼻咽癌细胞自噬并抑制其增殖生长^[6];p38 MAPK信号通路则通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)磷酸化,上调UNC-51样自噬激活激酶1表达,促进微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)生成,从而增强自噬活性^[7];而ERK信号通路激活会促进自噬抑制蛋白隔离体1(sequestosome 1, p62)表达,并下调溶酶体相关膜蛋白1/2表达,从而抑制自噬体与溶酶体结合,最终减弱自噬降解功能^[8]。因此,MAPK信号通路对自噬具有双向调控作用,也是当前抗鼻咽癌领域的重要作用靶点。

1.2 调控鼻咽癌细胞凋亡

在肿瘤研究中,诱导细胞凋亡是阻滞鼻咽癌恶性进展的重要策略,而MAPK信号通路在此过程中承担着双向调控作用。在代谢应激、DNA损伤等刺激作用下,JNK与p38 MAPK通路可被激活,并通过调控B细胞淋

巴瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)及Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的表达,推动胱天蛋白酶(Caspase)级联反应进程,进而诱导鼻咽癌细胞发生线粒体依赖性凋亡^[9]。然而,由丝裂原诱导活化的ERK通路,一方面可通过调控促凋亡蛋白Bcl-2相互作用细胞死亡调解子(Bcl-2 interacting mediator of cell death, Bim)与抗凋亡蛋白髓样细胞白血病1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)的表达水平来抑制细胞凋亡;另一方面还能阻滞死亡受体或肿瘤坏死因子介导的细胞凋亡过程,最终促进癌细胞的存活^[10]。由此可见,选择性调控MAPK信号通路,对于促进鼻咽癌细胞凋亡具有重要意义。

1.3 调控鼻咽癌细胞焦亡

肿瘤细胞常对凋亡存在天然抵抗性,因此针对非凋亡性细胞死亡的相关研究日益增多,其中焦亡在抑制鼻咽癌细胞恶性生物学行为改变方面展现出显著潜力^[11]。研究表明,MAPK/JNK信号通路在细胞焦亡调控中发挥重要作用,其机制与炎症性Caspase家族成员Caspase-1介导的Caspase-1/消皮素D(gasdermin D, GSDMD)信号通路密切相关。具体而言,JNK磷酸化水平升高可直接激活Caspase-1,活化的Caspase-1进而裂解GSDMD蛋白,生成GSDMD N端结构域(GSDMD-N);GSDMD-N可在细胞膜上寡聚并形成孔隙,导致细胞肿胀、破裂,并促进白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-18等炎症细胞因子释放,最终引发细胞焦亡^[12]。鉴于此,靶向激活MAPK/JNK信号通路可显著促进细胞焦亡,为抗鼻咽癌提供了重要的潜在干预方向。

1.4 调控鼻咽癌细胞耐药

MAPK信号通路的关键成员在调控鼻咽癌多药耐药性中具有重要作用。其中,由多药耐药基因1(multiple drug resistance 1, MDR1)编码的P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是介导化疗药物外排的关键转运蛋白,其表达受MAPK/ERK信号通路正向调控。抑制ERK磷酸化可有效下调P-gp表达,从而逆转耐药^[13]。然而JNK信号通路可通过激活转录因子c-Jun,与多药耐药相关蛋白1(multidrug resistance-associated protein 1, MRP1)启动子区的激活蛋白1(activator protein 1, AP-1)位点结合,进而上调MRP1的表达,最终诱导肿瘤细胞产生耐药性^[14]。同时,p38 MAPK信号通路活性与顺铂敏感性相关,其激活可促进Bax向线粒体转位,并提高Caspase表达水平,从而增强顺铂对鼻咽癌细胞的促凋亡作用^[15]。因此,精准调控MAPK信号通路,对逆转鼻咽癌细胞耐药具有重要作用。

1.5 调控鼻咽癌细胞上皮-间质转化

研究表明,MAPK信号通路是调控鼻咽癌细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的核心网络节点^[16]。机制研究发现,ERK1/2活化可诱导糖原合成酶激酶3 β 失活,促使Snail家族锌指蛋白1进入核内,一方面抑制上皮钙黏素(E-cadherin)表达,另一方面诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)产生,最终推动鼻咽癌细胞向间质表型转化^[17]。JNK信号通路则通过调控MMP-9、MMP-13等破骨因子表达,同时抑制EMT进程,从而阻断肿瘤细胞转移,在抑制肿瘤骨转移中发挥关键作用^[18]。p38 MAPK信号通路则可通过促进核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)抑制蛋白 α (inhibitor α of NF- κ B, I κ B α)的磷酸化,进而激活NF- κ B,上调EMT相关蛋白表达,最终促进鼻咽癌细胞的迁移与侵袭^[19]。综上,MAPK通路在EMT调控中发挥关键作用,靶向该通路为鼻咽癌治疗提供了颇具前景的策略选择。

1.6 调控鼻咽癌细胞干性

Ephrin A型受体2是维持肿瘤干细胞特性的关键受体。研究发现,ERK是其上游转导因子,可通过核糖体S6激酶(ribosomal S6 kinase, RSK)介导该受体Ser-897位点磷酸化,进而上调性别决定区Y框蛋白2(sex-determining region Y-box 2, Sox-2)、分化簇(cluster of differentiation, CD)44、细胞髓母细胞瘤病毒癌基因(cellular myelocytomatosis oncogene, c-Myc)等干细胞标志物的表达,增强鼻咽癌细胞的干细胞特性并促进其增殖。这提示抑制ERK信号通路是减弱肿瘤细胞干性的潜在策略^[20]。抑制p38 MAPK信号通路则可通过降低肿瘤蛋白p63的磷酸化水平,减少其与SMAD家族成员2/3及E1A结合蛋白p300的相互作用,并同时抑制层粘连蛋白、整合素等的表达,从而减弱细胞干性及球体形成能力^[21]。抑制JNK信号通路可阻止c-Jun与Nanog同源框基因、Notch同源物3、八聚体结合转录因子(octamer-binding transcription factor, Oct)3/4等干细胞基因启动子结合,降低其转录活性,最终抑制肿瘤干细胞的增殖与分化^[22]。综上,靶向MAPK信号通路是干预肿瘤细胞干性特征的关键途径,为优化鼻咽癌治疗方案提供了新的潜在切入点。

1.7 阻滞鼻咽癌细胞周期

细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A(cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, p21)与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, p16)是调控细胞周期停滞的关键因子。研究表明,ERK通路抑制剂可显著上调p16表达,降低细胞周期蛋

白(cyclin)及其激酶活性,从而诱导肿瘤细胞周期停滞,提示抑制ERK通路是阻滞肿瘤细胞周期进程的潜在靶点^[23]。相较于ERK通路,p38 MAPK与JNK通路在细胞周期进程中主要起负向调控作用。这两条通路可通过激活叉头框蛋白O3a(forkhead box O3a, FOXO3a),促进肿瘤蛋白p53的稳定与活化,进而启动p21基因转录,使cyclin B/cyclin依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)1复合物失活,最终导致G₂/M期被阻滞^[24-25]。鉴于MAPK通路在调控细胞周期和增殖中的关键作用,针对该通路及其上下游分子进行深入研究,对于抑制鼻咽癌进展具有重要意义。

2 中药调控MAPK信号通路发挥抗鼻咽癌作用

2.1 中药活性成分

2.1.1 黄酮类

木犀草素是一种来源于野菊花的黄酮类化合物。陈进芬等^[26]研究发现,木犀草素可通过降低磷酸化ERK(p-ERK)、磷酸化p38 MAPK(p-p38 MAPK)的表达,抑制ERK及p38 MAPK通路,并下调/减小细胞核增殖抗原Ki-67、存活蛋白、c-Myc表达及Bcl-2/Bax比值,诱导鼻咽癌CNE1细胞凋亡;同时还可以降低CD33、Sox-2、Oct4等干细胞标志物表达,进而减弱鼻咽癌细胞干性,从而发挥抗肿瘤作用。高丽槐素是从高丽槐根茎提取的黄酮类化合物。Jiang等^[27]研究发现,高丽槐素能减弱Raf、MAPK激酶(MAPK kinase, MEK)1/2、ERK1/2的磷酸化,抑制MAPK/ERK通路,提高Bax/Bcl-2比值、切割型(Cleaved)-Caspase-3/Caspase-3比值、Cleaved-多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]/PARP比值,诱导细胞凋亡;同时还可以上调p16的表达,下调CDK6、CDK4、cyclin D1的表达,将鼻咽癌细胞周期阻滞在G₀/G₁期,最终抑制鼻咽癌荷瘤小鼠的皮下转移瘤生长。黄芩素是从黄芩干燥根中提取的一种黄酮类化合物。余展鹏^[28]研究发现,黄芩素能上调磷酸化JNK(p-JNK)、p-p38 MAPK等表达,激活JNK、p38 MAPK通路,并浓度依赖性地升高Bax、Caspase-3的表达,诱导鼻咽癌CNE1、CNE2细胞凋亡;同时还可上调p53、p21的表达,下调CDK2的表达,进而使鼻咽癌细胞周期阻滞于S期。紫花牡荆素是一种源于蔓荆子的甲氧基黄酮类化合物。Jiang等^[29]研究发现,紫花牡荆素能提高双链RNA依赖性蛋白质激酶(double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR)、p-JNK的表达,激活PKR/JNK通路,并呈剂量依赖性地上调Cleaved-Caspase-1、磷酸化NF- κ B(p-NF- κ B)、IL-1 β 、GSDMD-N的表达,进而诱导鼻咽癌5-8F细胞焦亡,抑制其增殖。淫羊藿苷是从淫羊藿中分离的一种黄酮类化合物。魏

璐璐等^[30]研究发现,淫羊藿苷能上调磷酸化钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ (calcium/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ, CaMK Ⅱ)、p-JNK 的表达,激活 CaMK Ⅱ/JNK 通路,并呈浓度依赖性地升高 E-cadherin 的表达,降低神经钙黏素(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达,进而抑制细胞 EMT,阻止鼻咽癌荷瘤小鼠皮下转移瘤的生长。

由此可见,木犀草素、高丽槐素、黄芩素、紫花牡荆素、淫羊藿苷等黄酮类化合物能够通过调控 MAPK 及其上下游通路,诱导鼻咽癌细胞凋亡与焦亡、减弱细胞干性、抑制 EMT、阻滞细胞周期进程等,从而发挥抗鼻咽癌作用。

2.1.2 生物碱类

苦木西定Ⅰ是一种源于苦木的 β -咔啉生物碱。Ho 等^[31]研究发现,苦木西定Ⅰ能降低磷酸化 ERK1/2 (p-ERK1/2) 的表达,升高血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达,激活 MAPK/ERK/HO-1 信号通路,上调 Cleaved-Caspase-3、Cleaved-Caspase-8、Cleaved-Caspase-9、Cleaved-PARP、Bcl-2 同源拮抗剂/杀伤蛋白 (Bcl-2 homologous antagonist/killer, Bak)、Bim 的表达,诱导鼻咽癌 NPC-039、NPC-BM 细胞凋亡,同时还能显著提高 p21 的表达,降低 CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、cyclin A2、cyclin B1 的表达,进而将鼻咽癌细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期。汉防己甲素是从粉防己中提取的一种双苄基异喹啉类生物碱。Wang 等^[32]研究发现,汉防己甲素联合放疗可以通过降低磷酸化 MEK (p-MEK)、p-ERK 的表达,抑制 MAPK/ERK 通路,进而升高 LC3 Ⅱ 的表达,降低 p62 的表达,从而诱导细胞自噬反应,显著缩小鼻咽癌荷瘤小鼠皮下转移瘤体积。异长春花碱是一种来源于长春花的吲哚类生物碱。韩建庚^[33]研究发现,异长春花碱能降低 p-JNK 的表达,抑制 JNK 通路,并增加罗丹明 123 (rhodamine 123, Rh123) 的蓄积,下调 MRP1、MDR1、AP-1 的表达,从而逆转鼻咽癌顺铂耐药细胞的耐药性。

综上所述,苦木西定Ⅰ、汉防己甲素、异长春花碱等生物碱类成分可通过对 MAPK 相关信号通路的有效调控,来诱导肿瘤细胞发生凋亡与自噬、阻滞细胞周期进程,并逆转耐药表型,最终发挥显著的抗鼻咽癌作用。

2.1.3 蒽类

补骨脂酚是一种从补骨脂中分离的异戊烯单萜类化合物。张文青等^[34]研究发现,补骨脂酚能下调 ERK1/2、p-ERK1/2 的表达,抑制 MAPK/ERK 通路,降低 Vimentin、N-cadherin 的表达,抑制鼻咽癌 6-10B 细胞 EMT 进展。斑蝥酸是源于斑蝥的一种倍半萜类化合物。Chen

等^[35]研究发现,斑蝥酸可以提高 p-p38 MAPK 的表达,激活 p38 MAPK 通路,同时显著上调 Cleaved-Caspase-3、Cleaved-Caspase-8、Cleaved-Caspase-9、Cleaved-PARP 的表达,诱导鼻咽癌 HONE-1、NPC-39 细胞凋亡。

综上所述,补骨脂酚、斑蝥酸等萜类成分可通过调控 MAPK 信号通路,诱导肿瘤细胞凋亡及阻断 EMT,进而有效抑制鼻咽癌的进展。

2.1.4 多酚类

五没食子酰葡萄糖是一种源于地榆的多酚类化合物。Fan 等^[36]研究发现,五没食子酰葡萄糖能升高 p-p38 MAPK 的表达,降低磷酸化 mTOR 的表达,激活 p38 MAPK/mTOR 信号通路,上调 p53、Bax、LC3B 的表达,下调 Bcl-2 的表达,诱导细胞自噬和凋亡,并显著抑制鼻咽癌荷瘤小鼠皮下转移瘤的生长。赤松素是从松节中分离的一种天然多酚类成分。Chuang 等^[37]研究发现,赤松素能降低 ERK1/2、p38 MAPK 的磷酸化水平,升高 JNK1/2 的磷酸化水平,抑制 ERK、p38 MAPK 通路,激活 JNK 通路,并上调 E-cadherin 的表达,下调 Vimentin、N-cadherin、MMP-2、MMP-9 的表达,从而抑制鼻咽癌 NPC-039、NPC-BM 细胞 EMT,降低其迁移及侵袭能力。

综上所述,五没食子酰葡萄糖、赤松素等多酚类成分可通过靶向调控 MAPK 级联信号通路,诱导细胞自噬与凋亡并阻止 EMT 进程,显著抑制鼻咽癌进展。

2.1.5 皂苷类

银莲花素 A 是一种源于竹节香附的三萜皂苷类化合物。陈佳杰等^[38]研究发现,银莲花素 A 可降低磷酸化 p90RSK、p-ERK1/2、磷酸化有丝分裂原和应激活化型蛋白激酶 1 的表达,抑制 MAPK/ERK 信号通路,上调 Cleaved-PARP、Cleaved-Caspase-3、Cleaved-Caspase-9、Bax 的表达,下调 Bcl-2 的表达,诱导鼻咽癌 6-10B 细胞线粒体凋亡,抑制其增殖和生长。重楼单体 PP-22 是重楼根茎的主要成分,属于皂苷类化合物。Tan 等^[39]研究发现,PP-22 能上调 p-p38 MAPK 的表达,降低 p-ERK1/2、磷酸化信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的表达,激活 p38 MAPK 通路,抑制 ERK 和 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/STAT3 通路,并上调 LC3 Ⅱ、Beclin-1、Cleaved-Caspase-3、Cleaved-Caspase-9、Cleaved-PARP 的表达,下调 Bcl-2、Bcl-超长链蛋白 (Bcl-extra large, Bcl-xL)、p62、c-Myc、Mcl-1 的表达,诱导鼻咽癌 CNE2 细胞自噬及凋亡。

综上所述,银莲花素 A 和重楼单体 PP-22 等皂苷类成分可通过调节 MAPK 通路,促进鼻咽癌细胞自噬与凋亡,从而有效抑制鼻咽癌的恶性进展。

2.1.6 其他

番泻苷 B 是一种源于番泻的蒽醌类化合物。魏璐璐等^[40]研究发现,番泻苷 B 可下调 ERK1/2、STAT3 的磷酸化水平,抑制 MAPK/ERK 及 STAT3 通路,并呈剂量依赖性地上调 Caspase-3、Caspase-9、E-cadherin 的表达,下调 Ki-67、VEGF、N-cadherin 的表达,诱导细胞凋亡并抑制其 EMT 进程,显著抑制鼻咽癌荷瘤小鼠皮下转移瘤的生长。2-(2',4'-二羟基苯基)-5,6-亚甲基二氧基苯并呋喃是从山豆根中提取的苯并呋喃化合物。何瑞源^[41]研究发现,2-(2',4'-二羟基苯基)-5,6-亚甲基二氧基苯并呋喃能降低 Ras、磷酸化 c-Raf、p-MEK1/2 的表达,抑制 MAPK/ERK 通路,上调 Cleaved-Caspase-3、Cleaved-Caspase-7、Cleaved-Caspase-8、Cleaved-Caspase-9、Cleaved-PARP、Bax 的表达,下调 Bcl-2、Bcl-xL 的表达,促进鼻咽癌细胞凋亡,此外还可下调 P-gp、MRP1 的表达,增强鼻咽癌顺铂耐药细胞的敏感性。毛兰素是一种源于石斛的联苄类化合物。Liu 等^[42]研究发现,毛兰素可通过降低 p-ERK1/2 的表达,抑制 MAPK/ERK 通路,并呈剂量依赖性地上调 Cleaved-Caspase-3、Cleaved-Caspase-8、Cleaved-Caspase-9、Cleaved-PARP、Bax、Bim-L 的表达,下调 Bcl-2、Bcl-xL 的表达,促进鼻咽癌 NPC-039、NPC-BM 细胞线粒体凋亡。

综上,番泻苷 B、2-(2',4'-二羟基苯基)-5,6-亚甲基二氧基苯并呋喃及毛兰素可通过调控 MAPK 通路关键分子表达并抑制其信号传导,进而诱导细胞凋亡、抑制 EMT 且逆转耐药表型,有效抑制鼻咽癌进展。

2.2 中药复方

鼻咽解毒胶囊是由黄连、黄芩、黄芪等组成,具有清热解毒、扶正培本之功效。韩蜜等^[43]研究发现,鼻咽解毒胶囊可以降低 K-Ras、Raf、MEK、p-ERK1/2 的表达,抑制 MAPK/ERK 通路,从而诱导鼻咽癌 5-8F 细胞凋亡,抑制其增殖、迁移及侵袭,进而发挥抗肿瘤功效。益气解毒方主要由黄芪、白花蛇舌草、黄连等组成,具有益气解毒、扶正祛邪的功效。胡晶等^[44]研究发现,益气解毒方水提物能降低磷酸化 c-Raf、p-MEK、p-ERK1/2 的表达,抑制 MAPK/ERK 通路,上调 Bax 的表达,下调存活蛋白、Bcl-2 的表达,诱导鼻咽癌 CNE1、CNE2 细胞凋亡。此外,益气解毒方还可以通过抑制 MAPK/ERK 通路,降低 cyclin D1、cyclin D3、CDK2 的表达,进而将鼻咽癌 CNE2 细胞周期阻滞在 G₂/M 期^[45]。以上实验结果表明,鼻咽解毒胶囊、益气解毒方等中药复方可通过调控 MAPK/ERK 信号通路,诱导鼻咽癌细胞凋亡并阻滞细胞周期进程,在抗鼻咽癌中展现出显著效果,为鼻咽癌综合治疗体系的优化提供了新方向。

中药调控 MAPK 信号通路抗鼻咽癌的作用机制见图 1。

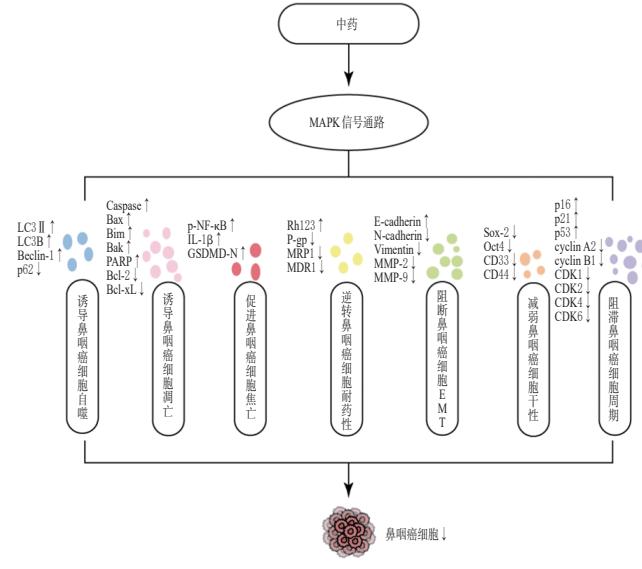


图 1 中药调控 MAPK 信号通路抗鼻咽癌的作用机制

3 结语与展望

MAPK 信号通路在鼻咽癌的发生发展中扮演关键调控角色,不仅是其病理机制的核心环节,亦是当前抗鼻咽癌研究的重要靶点。本文综述发现,黄酮类(木犀草素、高丽槐素、黄芩素等)、生物碱类(苦木西定 I、汉防己甲素等)、萜类(补骨脂酚、斑蝥酸)等中药活性成分,以及中药复方(鼻咽解毒胶囊、益气解毒方),均能通过靶向调控 MAPK 信号通路发挥抗鼻咽癌作用。然而不同中药成分调控机制有异同:共性为均以 ERK、JNK、p38 MAPK 等核心分子为节点,调节其磷酸化水平改变通路活性。差异体现在通路靶向偏好及核心功能效应,如黄酮类多靶向 ERK、JNK、p38 MAPK 等通路分支,兼具诱导凋亡、促焦亡、抗 EMT、减弱细胞干性等多效性;生物碱类以靶向 ERK 通路为主,核心效应为诱导凋亡、阻滞细胞周期以及放疗增敏等;萜类聚焦 ERK、JNK 通路,以抗 EMT、诱导凋亡为核心;多酚类偏好 p38 MAPK 通路,同步诱导自噬与凋亡以及抗侵袭;皂苷类则以抑制 ERK 通路为主,侧重诱导线粒体凋亡和促自噬;醌类、苯并呋喃类则在调控 ERK 通路的基础上,分别协同抑制其他通路,进而发挥抗鼻咽癌作用;联苄类靶向 ERK 通路,核心效应为诱导线粒体凋亡。这些活性成分可通过调控上述机制,多途径抑制鼻咽癌的发生与发展。

尽管中药抗鼻咽癌研究已取得阶段性成果,但现有研究仍存在多方面局限:(1)当前抗鼻咽癌机制研究多集中于细胞自噬及凋亡,而对焦亡诱导、肿瘤细胞干性特征调控等关键领域的探索仍较为薄弱,后续可借助单细胞多组学测序、空间转录组技术及基因编辑小鼠模

型,系统性挖掘鼻咽癌研究中未明确的分子靶点与信号通路,阐释潜在调控机制。(2)目前研究以黄酮类、生物碱类、萜类为主要对象,对醌类、苯并呋喃类等成分的探索相对匮乏,未来可通过网络药理学与分子动力学方法筛选各类活性成分的潜在作用靶点,拓展研究覆盖范围。(3)现有研究多停留在体外细胞实验与体内动物模型阶段,中药在人体生理环境中能否发挥同等抗鼻咽癌效应仍需进一步验证。未来应开展多中心、随机双盲对照临床试验,系统评价中药在鼻咽癌患者中的临床疗效与安全性。(4)中药干预鼻咽癌的作用机制并非局限于MAPK通路调节,还涉及对其他关键信号途径的调控,未来可采用蛋白质组学与磷酸化修饰组学的系统生物学方法,结合CRISPR-Cas9基因编辑技术,在鼻咽癌细胞及类器官模型中系统筛选与MAPK通路协同调控的关键信号网络,从而阐释多通路协同调控的抗鼻咽癌作用模式,为中药抗鼻咽癌策略的开发提供理论依据。

参考文献

[1] ZHANG R H, HE Y F, WEI B C, et al. Nasopharyngeal carcinoma burden and its attributable risk factors in China: estimates and forecasts from 1990 to 2050[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(4):2926.

[2] SIAK P Y, HENG W S, TEOH S S H, et al. Precision medicine in nasopharyngeal carcinoma: comprehensive review of past, present, and future prospect[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):786.

[3] 龙远雄,韩蜜,朱镇华,等.中医药治疗鼻咽癌用药规律分析与网络药理学研究[J].*中药新药与临床药理*,2023,34(9):1317-1325.

[4] ZHENG Y M, HAN Z P, ZHAO H P, et al. MAPK: a key player in the development and progression of stroke[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2020, 19(4):248-256.

[5] GENG S K, LIU X Y, WAN F Z, et al. Triptonide mediates apoptosis and autophagy via ROS/p38 MAPK activation and mTOR/NF-κB inhibition in nasopharyngeal carcinoma: insights from network pharmacology, molecular docking, and experimental validation[J/OL]. *Curr Pharm Des*, 2025[2025-11-15]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41178-7761>.

[6] SUN T, LI D D, WANG L L, et al. C-Jun NH₂-terminal kinase activation is essential for up-regulation of LC3 during ceramide-induced autophagy in human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *J Transl Med*, 2011, 9:161.

[7] TRELFORD C B, DI GUGLIELMO G M. Canonical and non-canonical TGFβ signaling activate autophagy in an ULK1-dependent manner[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:712124.

[8] CHEN C X, GAO H, SU X L. Autophagy-related signaling pathways are involved in cancer: review[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(1):710.

[9] 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.

[10] SUGIURA R, SATOH R, TAKASAKI T. ERK: a double-edged sword in cancer. ERK-dependent apoptosis as a potential therapeutic strategy for cancer[J]. *Cells*, 2021, 10(10):2509.

[11] QIAN S E, TAN G L, LEI G, et al. Programmed cell death in nasopharyngeal carcinoma: mechanisms and therapeutic targets[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2025, 1880(1):189265.

[12] JIN Y, ZHAI M R, CAO R Y, et al. Silencing MFHAS1 induces pyroptosis via the JNK-activated NF-κB/Caspase1/GSDMD signal axis in breast cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(42):3408-3420.

[13] LUO X Q, WANG G H, WANG Y T, et al. Gibberellin derivative GA-13315 overcomes multidrug resistance in breast cancer by up-regulating BMP6 expression[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1059365.

[14] LEE H S, JEONG G S. Therapeutic effect of kaempferol on atopic dermatitis by attenuation of T cell activity via interaction with multidrug resistance-associated protein 1[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(8):1772-1788.

[15] LOW H B, WONG Z L, WU B Y, et al. DUSP16 promotes cancer chemoresistance through regulation of mitochondria-mediated cell death[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2284.

[16] XU J, YING Y, XIONG G Y, et al. Amyloid β precursor protein silencing attenuates epithelial-mesenchymal transition of nasopharyngeal carcinoma cells via inhibition of the MAPK pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1):409-416.

[17] QIU W Z, ZHANG H B, XIA W X, et al. The CXCL5/CXCR2 axis contributes to the epithelial-mesenchymal transition of nasopharyngeal carcinoma cells by activating ERK/GSK-3β/snail signalling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):85.

[18] ZHU Y, YIN W F, YU P, et al. Meso-Hannokinol inhibits breast cancer bone metastasis via the ROS/JNK/ZEB1 axis [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(6):2262-2279.

[19] ZHANG Z M, DU J L, XU Q H, et al. Resistin promotes nasopharyngeal carcinoma metastasis through TLR4-mediated activation of p38 MAPK/NF-κB signaling pathway [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23):6003.

[20] LI J Y, XIAO T, YI H M, et al. S897 phosphorylation of EphA2 is indispensable for EphA2-dependent nasopharyngeal carcinoma metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18):11820.

geal carcinoma cell invasion, metastasis and stem properties[J]. *Cancer Lett*, 2019, 444:162-174.

[21] VASILAKI E, BAI Y, ALI M M, et al. Δ Np63 bookmarks and creates an accessible epigenetic environment for TGF β -induced cancer cell stemness and invasiveness[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):411.

[22] FANG M, LI Y K, HUANG K, et al. IL33 promotes colon cancer cell stemness via JNK activation and macrophage recruitment[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(10):2735-2745.

[23] HE Q, XUE S Y, TAN Y Q, et al. Dual inhibition of Akt and ERK signaling induces cell senescence in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 448:94-104.

[24] OCK C W, KIM G D. Harmine hydrochloride mediates the induction of G₂/M cell cycle arrest in breast cancer cells by regulating the MAPKs and AKT/FOXO3a signaling pathways[J]. *Molecules*, 2021, 26(21):6714.

[25] ZHOU L, YU Y M, SUN S W, et al. Cr₁ regulates the clock gene network and promotes proliferation and migration via the Akt/p53/p21 pathway in human osteosarcoma cells[J]. *J Cancer*, 2018, 9(14):2480-2491.

[26] 陈进芬, 刘平, 陈静, 等. 木犀草素抑制ERK1/2与p38 MAPK的活化介导鼻咽癌CNE1细胞的生长、移动性和肿瘤干细胞样特性[J]. 中医学报, 2021, 36(6):1285-1291.

[27] 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.

[28] 余展鹏. 抗鼻咽癌中药单体筛选及黄芩素抑制鼻咽癌细胞增殖和侵袭迁移的作用机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.

[29] JIANG C Y, SHI R J, CHEN B, et al. Casticin elicits inflammasome-induced pyroptosis through activating PKR/JNK/NF- κ B signal in 5-8F cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123:109576.

[30] 魏璐璐, 吉文伟, 黄维平. 淫羊藿昔激活抑制鼻咽癌CNE-2细胞存活、侵袭、迁移的体内外研究[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(6):1223-1229.

[31] HO H Y, CHEN P J, CHUANG Y C, et al. Picrasidin I triggers heme oxygenase-1-induced apoptosis in nasopharyngeal carcinoma cells via ERK and Akt signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11):6103.

[32] WANG J, YAO Z Z, LAI X P, et al. Tetrrandrine sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to irradiation by inducing autophagy and inhibiting MEK/ERK pathway[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(19):7268-7278.

[33] 韩建庚. 异长春花碱对耐顺铂人鼻咽癌细胞多药耐药的逆转作用及其机制[J]. 中国药房, 2014, 25(1):19-21.

[34] 张文青, 刘洁, 史红健, 等. 补骨脂酚对鼻咽癌细胞增殖、凋亡、迁移与侵袭的作用及机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(1):41-55.

[35] CHEN Y C, CHEN P N, LIN C W, et al. Cantharidic acid induces apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma cells through p38-mediated upregulation of caspase activation[J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35(5):619-627.

[36] FAN C W, TANG J, JIANG J C, et al. Pentagalloylglucose suppresses the growth and migration of human nasopharyngeal cancer cells via the GSK3 β /β-catenin pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. *Phytomedicine*, 2022, 102:154192.

[37] CHUANG Y C, HSIEH M C, LIN C C, et al. Pinosylvin inhibits migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cancer cells via regulation of epithelial-mesenchymal transition and inhibition of MMP-2[J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(1):143.

[38] 陈佳杰, 蒲诗琪, 杜文倩, 等. ERK/MAPK信号通路介导银莲花素A抗鼻咽癌的分子机制[J/OL]. 中国生物制品学杂志, 2025:1-10[2025-08-23]. <http://dx.doi.org/10.13200/j.cnki.cjb.004453>.

[39] 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]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2618-2630.

[40] 魏璐璐, 吉文伟, 黄维平. 番泻苷B抑制STAT3和ERK1/2活化对鼻咽癌CNE-2细胞生长、侵袭及裸鼠成瘤的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(3):547-555.

[41] 何瑞源. 山豆根苯并呋喃化合物对人鼻咽癌耐药细胞系CNE-1/DDP和CNE-2/DDP的逆转作用及其机制[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.

[42] LIU Y T, HSIEH M J, LIN J T, et al. Erianin induces cell apoptosis through ERK pathway in human nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111:262-269.

[43] 韩蜜, 龙远雄. 自制鼻咽解毒胶囊含药血清对鼻咽癌细胞系5-8F存活、凋亡的影响及其机制[J]. 山东医药, 2023, 63(36):31-36.

[44] 胡晶, 刘洁, 徐冰雁, 等. MAPK/ERK信号通路在益气解毒方水提物诱导鼻咽癌细胞凋亡中的作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(11):1613-1621.

[45] 胡晶, 戴娜, 徐冰雁, 等. 益气解毒方通过MAPK/ERK信号通路抑制鼻咽癌细胞增殖[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6):1221-1227.

(收稿日期:2025-09-23 修回日期:2025-11-29)

(编辑:邹丽娟)