

易黄汤调控AIM2介导的细胞焦亡 对裸鼠宫颈癌移植瘤HPV及相关因子的影响

吴荣莉, 林 兰*

(福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州 350003)

摘要: 目的 探讨易黄汤对脾虚湿热型宫颈癌移植瘤裸鼠中HPV表达及AIM2/GSDMD-N/Caspase-1通路及细胞焦亡因子IL-18、IL-1 β 的影响。方法 将30只裸鼠随机分为对照组、模型组以及易黄汤低、中、高浓度组共5组,每组6只。除对照组外,其余4组均通过湿热环境和高脂高糖饮食以及接种CaSki细胞构建脾虚湿热型宫颈癌移植瘤裸鼠模型。当小鼠出现嗜卧懒动、易激惹、形体消瘦、进食及饮水量减少、毛发疏松粗糙、粪便时干时溏、肛温稍有增加,且小鼠右腋下可触及直径 ≥ 5 mm结节时即认为造模成功。对照组按常规方式喂养,低、中、高剂量组均按体质量40.0 mL/kg分别予含生药浓度0.25、0.50、1.00 g/mL易黄汤药液灌胃,模型组和对照组予同等剂量生理盐水灌胃,均隔日1次,干预3周。干预结束后比较5组移植瘤体质量、体积;RT-PCR技术测定裸鼠移植瘤组织HPV16 E7 mRNA转录水平;ELISA法检测裸鼠血清及移植瘤组织中的白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平;Western blot检测裸鼠移植瘤组织AIM2、GSDMD-N、Caspase-1蛋白相对表达量。结果 与对照组比较,模型组移植瘤质量和体积均升高($P < 0.05$),HPV16 E7 mRNA转录水平升高($P < 0.05$),AIM2、GSDMD-N、Caspase-1蛋白相对表达量均升高($P < 0.05$),瘤组织IL-18、IL-1 β 水平以及血清中的IL-18、IL-1 β 水平均升高($P < 0.05$),且呈浓度依赖性升高($P < 0.05$);与模型组比较,易黄汤低、中、高浓度组移植瘤体积和质量均降低($P < 0.05$),瘤组织HPV16 E7 mRNA转录水平降低($P < 0.05$),血清中IL-18、IL-1 β 均降低($P < 0.05$),且呈浓度依赖性降低($P < 0.05$),而瘤组织而AIM2、GSDMD-N、Caspase-1蛋白相对表达量及IL-18、IL-1 β 均升高($P < 0.05$),且同样呈浓度依赖性升高($P < 0.05$)。结论 脾虚湿热可轻度激活细胞焦亡,促进肿瘤生长及HPV表达;易黄汤呈浓度依赖性激活AIM2/GSDMD-N/Caspase-1通路诱导焦亡,抑制宫颈癌生长并降低HPV载量。

关键词: 易黄汤;脾虚湿热证;移植瘤;AIM2/GSDMD-N/Caspase-1信号通路;细胞焦亡因子

根据2022年全球癌症统计数据,发展中国家宫颈癌位居女性恶性肿瘤第五位^[1],近几年我国宫颈癌发病率也呈逐年上升趋势^[2],对宫颈癌的防治刻不容缓。目前已明确宫颈癌是高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)持续感染所致、与炎症密切相关的肿瘤^[3],因此机体感染HR-HPV如能及时清除,就可以减少宫颈癌的发生。但目前西医对HR-HPV无有效药物或治疗方法,中医基于“正气存内,邪不可干”理论,通过整体观念和辨证论治可发挥对病毒的精准干预和有效控制。大量研究发现,中草药含有众多复杂的化学成分发挥多种生物学效应,对HR-HPV相关的宫颈病变具有增强机体免疫功能和抑制病毒双向作用。本课题组前期临床研究表明:中药易黄汤能有效改善患者脾虚湿热状态、提高HR-HPV转阴率^[4],但具体机制不详。宫颈病变的发生、进展高度依赖于HPV感染所驱动的慢性炎症反应。细胞焦亡作为炎症程序性死亡方式,可通过组装炎症小体、释放焦亡相关效应因子触发异

常免疫炎症应答,其信号通路异常已被证实参与炎症相关性肿瘤的发生和发展与治疗抵抗;而中药及其有效成分对细胞焦亡介导的多种炎症性疾病均具有确切的调控效应与干预潜力^[5],因此细胞焦亡为研究中药抗病毒、抗肿瘤作用机制提供了新方向。本研究旨在通过AIM2/GSDMD/Caspase-1信号通路观察易黄汤对裸鼠宫颈癌移植瘤及细胞焦亡因子的影响,从而探讨易黄汤对HPV相关宫颈疾病的作用机制。

1 材料

1.1 实验动物及细胞株 3周龄SPF级BALB/cnu/nu雌性裸鼠30只,体质量18~22 g,购自杭州子源实验动物科技有限公司,动物生产许可证号:SCXK(浙)2019-0004,实验动物使用许可证:SYXK(浙)2019-0004。实验全程均遵循相关动物保护规定实施并已通过上海睿太莫斯生物科技有限公司实验动物伦理委员会批准(审批号:LL-230153)。HPV16阳性CaSki人宫颈癌肠转移细胞(上海中乔新舟生物科技有限公司,产品批号:ZQ0066)。

1.2 主要试剂与仪器

1.2.1 试剂 胎牛血清(美国Gibco公司,产品批

收稿日期:2025-08-24;接受日期:2025-12-18

基金项目:福建省卫生健康中青年骨干人才培养项目(2023GGA074)

通信作者:林兰, E-mail: 964699607@qq.com

DOI: 10.13260/j.cnki.fjtc.2026.01005

号:16000-044);半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1,产品批号:31020-1-AP)、黑色素瘤缺乏因子2(AIM2,产品批号:20590-1-AP)、肌动蛋白(β -actin,产品批号:660009-Ig)均购自美国Proteintech公司;Gasdermin家族蛋白(GSDMD-N,产品批号:Ab215203)购自英国Abcam公司;BCA蛋白定量试剂盒(上海Beyotime公司,产品批号:P0012);RIPA完全裂解液(上海Beyotime公司,产品批号:P0038);白细胞介素-18(IL-18)ELISA试剂盒(产品批号:E-EL-M0730)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)ELISA试剂盒(产品批号:E-EL-M0037)均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.2.2 仪器 CO₂恒温培养箱(美国Thermo Fisher Scientific公司,型号:Thermo Forma 3111);酶标检测仪(美国BioTek公司,型号:SYNERGYH1);低温离心机(美国Scilogex公司,型号:SCIOGEX);凝胶成像仪(上海天能科技有限公司,型号:5200);微量分光光度计(南京五义科技股份有限公司,型号:OneDrop);掌上离心机(上海碧云天生物技术股份有限公司,型号:E1515);移液器(美国Gilson公司,型号P/10/100/1000)。

1.3 易黄汤制备 易黄汤组成:炒芡实30 g,炒山药30 g,车前子12 g,白果9 g,黄柏9 g。中药饮片均由福建中医药大学附属第二人民医院中药房提供,参考文献[6]制备中药易黄汤剂,所得药物浓度为1 g/mL。

2 方法

2.1 宫颈癌裸鼠皮下移植瘤的造模、分组及给药 将30只裸鼠随机分为对照组、模型组以及易

黄汤低、中、高浓度组共5组,每组6只。对照组按照常规方式喂养,造模组以及易黄汤低、中、高浓度组参照本课题前期研究的脾虚湿热证模型构建方法和皮下移植瘤造模方法^[6],即通过湿热环境和高脂高糖饮食以及接种CaSki细胞构建脾虚湿热型宫颈癌移植瘤裸鼠模型。当小鼠出现嗜卧懒动、易激惹、形体消瘦、进食及饮水量减少、毛发疏松粗糙、粪便时干时溏、肛温稍有增加,且小鼠右腋下可触及直径 ≥ 5 mm结节时即认为造模成功。低、中、高剂量组均按体质量40.0 mL/kg分别予含生药浓度0.25、0.50、1.00 g/mL易黄汤药液灌胃,模型组和对照组予同等剂量生理盐水灌胃,均隔日1次,干预3周。

2.2 裸鼠移植瘤体积和质量测定 所有裸鼠均于末次给药24 h后摘除眼球采血,全血不加抗凝剂于4 °C冰箱贮存3 h,以2 000 r/min离心15 min,取血清用于后续ELISA检测;随后通过颈椎脱臼法处死裸鼠,摘取其腋下移植瘤组织,使用游标卡尺测量移植瘤的长度和宽度,计算其体积,并对移植瘤进行称重。

2.3 RT-PCR技术测定裸鼠移植瘤HPV16 E7 mRNA 上述方法取得的5组裸鼠腋下移植瘤组织,使用TRIzol试剂从样品中提取总RNA,反转录合成cDNA,95 °C加热5~10 min,灭活反转录酶,使RNA-cDNA变性,随后迅速冰浴冷却。将配制好的包含cDNA、引物、探针、聚合酶及缓冲液的反应体系进行扩增反应,以 β -actin为内参,根据荧光信号变化分析并计算HPV16 E7 mRNA相对表达量。引物序列见表1。

表1 引物序列

基因名称	引物序列	片段长度/bp
HPV16 E7	F:5'-CCACTGTCTCTGAAGAA-3'	317
	R:5'-TCACCTGTATCACTGTCATT-3'	
β -actin	F:5'-GATTCCTATGTGGGCGACGA-3'	229
	R:5'-AGGTCTCAAACATGATCTGGGT-3'	

2.4 ELISA法检测裸鼠血清及移植瘤组织IL-18和IL-1 β 水平 将“2.2”项中提取的血清样本及移植瘤组织,按照试剂盒操作步骤检测IL-18和IL-1 β 表达水平。

2.5 Western blot检测裸鼠移植瘤组织中的AIM2、GSDMD-N和Caspase-1蛋白相对表达量 取5组裸鼠移植瘤组织(每组3个生物学重复),加入预冷的RIPA细胞裂解液(含蛋白酶抑制剂PMSF)冰浴裂解后,设置低温离心机的参数为:4 °C、12 000 r/min,离心10 min后提取上清获得总蛋白。采用BCA法测定蛋白浓度并调整至同一水平,加入上样缓冲液

后置于水浴锅中95 °C变性,上样至10% SDS-PAGE凝胶进行电泳分离。电泳结束后将蛋白转移至经甲醇激活的PVDF膜,用5%脱脂奶粉TBST封闭1 h;加入1:500稀释的目的蛋白一抗4 °C孵育过夜, PBST洗膜后加入1:2 000稀释的二抗常温孵育1 h。采用ECL发光液显影并通过凝胶成像系统拍摄条带,以 β -actin为内参,运用ImageJ软件计算目的蛋白条带灰度值,通过目的蛋白与 β -actin灰度值的比值表示目的蛋白相对表达量。

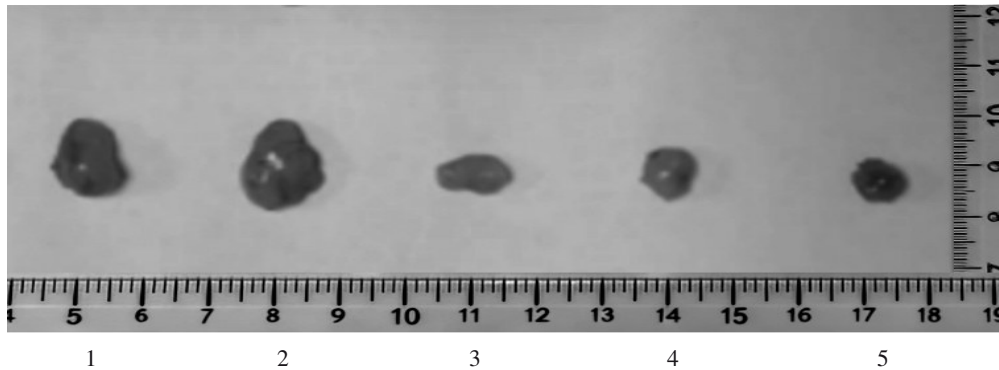
2.6 统计学方法 采用SPSS 27.0软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,两两

比较采用 LSD-*t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 5 组移植瘤质量和体积的比较 与对照组比

较,模型组移植瘤质量和体积明显增加($P < 0.05$);与模型组比较,低、中、高浓度组移植瘤质量和体积均降低($P < 0.05$),且随着易黄汤浓度增加,移植瘤的质量和体积逐渐下降($P < 0.05$)。见图 1、表 2。



注:1 对照组;2 模型组;3 低浓度组;4 中浓度组;5 高浓度组。

图 1 5 组移植瘤形态比较

表 2 5 组移植瘤质量和体积的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	瘤质量/g	瘤体积/mm ³
对照组	6	1.30 ± 0.8	498.50 ± 144.70
模型组	6	2.30 ± 0.53 ¹⁾	883.70 ± 203.70 ¹⁾
低浓度组	6	0.69 ± 0.15 ²⁾	264.00 ± 59.10 ²⁾
中浓度组	6	0.45 ± 0.12 ²⁾³⁾	171.50 ± 45.74 ²⁾³⁾
高浓度组	6	0.22 ± 0.09 ²⁾³⁾⁴⁾	84.29 ± 4.86 ²⁾³⁾⁴⁾

注:与对照组比较,1) $P < 0.05$;与模型组比较,2) $P < 0.05$;与低浓度组比较,3) $P < 0.05$;与中浓度组比较,4) $P < 0.05$ 。

3.2 5 组 HPV16 E7 mRNA 转录水平比较 见表 3。

表 3 5 组 HPV16 E7 mRNA 转录水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HPV16 E7 mRNA 转录水平
对照组	6	0.94 ± 0.46
模型组	6	6.91 ± 0.29 ¹⁾
低浓度组	6	4.93 ± 0.14 ²⁾
中浓度组	6	2.83 ± 0.18 ²⁾³⁾
高浓度组	6	1.75 ± 0.52 ²⁾³⁾⁴⁾

注:与对照组比较,1) $P < 0.05$;与模型组比较,2) $P < 0.05$;与低浓度组比较,3) $P < 0.05$;与中浓度组比较,4) $P < 0.05$ 。

3.3 5 组血清中 IL-18 和 IL-1 β 水平比较 见表 4。

3.4 5 组移植瘤组织中 IL-18 和 IL-1 β 水平比较 见表 5。

3.5 5 组移植瘤组织 AIM2、GSDMD-N 和 Caspase-1 蛋白相对表达量比较 见图 2 和表 6。

表 4 5 组血清中 IL-1 β 和 IL-18 水平比较($\bar{x} \pm s$) pg/mL

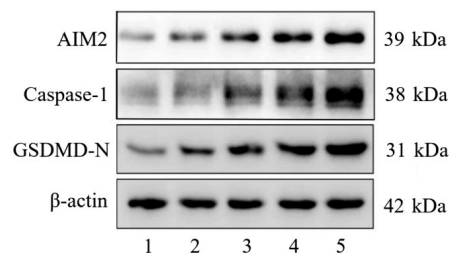
组别	<i>n</i>	IL-18	IL-1 β
对照组	6	49.97 ± 13.05	36.27 ± 9.33
模型组	6	152.60 ± 17.23 ¹⁾	131.80 ± 19.56 ¹⁾
低浓度组	6	121.90 ± 15.88 ²⁾	108.60 ± 12.09 ²⁾
中浓度组	6	80.93 ± 15.17 ²⁾³⁾	68.34 ± 11.20 ²⁾³⁾
高浓度组	6	58.69 ± 14.19 ²⁾³⁾⁴⁾	46.02 ± 12.96 ²⁾³⁾⁴⁾

注:与对照组比较,1) $P < 0.05$;与模型组比较,2) $P < 0.05$;与低浓度组比较,3) $P < 0.05$;与中浓度组比较,4) $P < 0.05$ 。

表 5 5 组移植瘤组织 IL-1 β 和 IL-18 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-18	IL-1 β
对照组	6	3.72 ± 1.07	7.02 ± 0.92
模型组	6	10.35 ± 1.54 ¹⁾	17.10 ± 4.04 ¹⁾
低浓度组	6	23.89 ± 4.74 ²⁾	31.16 ± 6.24 ²⁾
中浓度组	6	29.90 ± 4.13 ²⁾³⁾	40.86 ± 5.75 ²⁾³⁾
高浓度组	6	35.25 ± 5.30 ²⁾³⁾⁴⁾	55.58 ± 6.75 ²⁾³⁾⁴⁾

注:与对照组比较,1) $P < 0.05$;与模型组比较,2) $P < 0.05$;与低浓度组比较,3) $P < 0.05$;与中浓度组比较,4) $P < 0.05$ 。



注:1 对照组;2 模型组;3 低浓度组;4 中浓度组;5 高浓度组。

图 2 5 组移植瘤组织 AIM2、GSDMD-N 和 Caspase-1 蛋白条带图

表 6 5 组移植瘤组织 AIM2、GSDMD-N 和 Caspase-1 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AIM2/ β -actin	GSDMD-N/ β -actin	Caspase-1/ β -actin
对照组	6	1.00 \pm 0.30	0.38 \pm 0.09	0.91 \pm 0.15
模型组	6	1.49 \pm 0.15 ¹⁾	0.54 \pm 0.05 ¹⁾	1.33 \pm 0.22 ¹⁾
低剂量组	6	2.94 \pm 0.24 ²⁾	0.85 \pm 0.10 ²⁾	2.25 \pm 0.18 ²⁾
中剂量组	6	4.14 \pm 0.79 ²⁾³⁾	1.12 \pm 0.07 ²⁾³⁾	3.37 \pm 0.55 ²⁾³⁾
高剂量组	6	5.21 \pm 0.42 ²⁾³⁾⁴⁾	1.40 \pm 0.10 ²⁾³⁾⁴⁾	4.30 \pm 0.44 ²⁾³⁾⁴⁾

注:与对照组比较,1) $P < 0.05$;与模型组比较,2) $P < 0.05$;与低浓度组比较,3) $P < 0.05$;与中浓度组比较,4) $P < 0.05$ 。

4 讨论

HR-HPV 持续感染是宫颈癌发生的主要因素,而 HR-HPV 致病过程中最重要的环节是病毒整合于宿主基因后致癌蛋白 E6、E7 持续表达,干扰宿主细胞的增殖,从而促进细胞异常增生和肿瘤形成,因此 E6、E7 是 HPV 病毒生命周期中重要的蛋白^[7]。它们的作用机制复杂多样:HPV E6 蛋白可诱导抑癌基因 p53 降解,干扰细胞周期调控和 DNA 损伤修复;HPV E7 蛋白则通过降解 Rb 蛋白,释放 E2F 转录因子,促进细胞提前进入 S 期,进而诱导细胞异常增殖^[8]。此外,HPV E6/E7 蛋白也可通过激活端粒酶、调控多种细胞周期调节因子等方式促进细胞癌变^[9]。特别是 HPV E7 可通过上调组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 表达,改变组蛋白修饰状态,从而促进宫颈癌增殖和侵袭能力^[10],因此测定 HPV E7 表达可反映 HPV 的致病力。故本课题通过检测 HPV16 E7 mRNA 表达水平可反映易黄汤对裸鼠皮下移植瘤中 HPV 的影响。本研究结果显示:与正常条件喂养的裸鼠比较,脾虚湿热状态可使 HPV16 阳性宫颈癌裸鼠皮下移植瘤体积和质量明显增加,移植瘤中 HPV16 E7 mRNA 水平明显升高,提示脾虚湿热可促进 HPV 相关宫颈病变进展,这与本课题组之前的研究结果^[6,11]相符。

中医古籍无“HPV 感染”“宫颈癌”病名,据其“带下臭秽、癥块积聚”等临床表现,可将其归于“带下病”“癥瘕”等范畴,其中脾虚湿热证为常见证型。中医学认为,“带下病”多因湿邪为患,湿性黏滞胶着,故起病隐缓,病程缠绵难愈,湿郁久化热,湿热搏结、互为因果,共同影响疾病进展^[12]。此过程与 HR-HPV 感染相关宫颈病变的病程特征极为相似。宫颈病变初始多为下焦湿热邪侵,病机核心在于湿热内蕴。若邪气久留不退,渐致脏腑功能失调,则出现由实致虚的病理演变,这也是 HR-HPV 持续感染并进一步向宫颈癌转化的关键机制。“邪之所在,皆为不足”,脏腑功能失调的根本当责脾胃。脾胃

为后天之本,运化水谷精微,化生气血津液,是维持人体正气的关键。脾胃功能失调,机体正气不足,病势由表及里、由浅入深,逐渐形成局部“瘀、毒、虚”互结的癌前微环境,最终酿生癌毒^[13]。

针对 HR-HPV 持续感染所致的宫颈病变,临床多从湿、热、虚三方面入手治疗,治以清热祛湿、健脾扶正,攻补兼施,从而达到祛除病邪、恢复正气的治疗目标。本实验结果显示:与模型组比较,易黄汤呈浓度依赖性降低裸鼠皮下移植瘤体积和质量以及 HPV16 E7 mRNA 转录水平,与本课题组前期临床研究结果^[4]一致。有报道证实湿热证患者体内细胞焦亡因子 IL-18 与湿热程度存在正相关^[14],同时本实验也发现:与对照组比较,模型组裸鼠移植瘤中 AIM2、GSDMD-N、Caspase-1 蛋白及 IL-18、IL-1 β 水平升高,易黄汤主治脾虚湿热证之带下病,故考虑易黄汤的作用机制可能与细胞焦亡通路有关。

细胞焦亡是一种由 Gasdermin 家族蛋白(GSDMs)介导的促炎性程序性细胞死亡方式,可分为经典与非经典途径^[15]。其中经典途径由炎性小体激活启动^[16]。炎性小体作为一种多蛋白复合物,主要包括模式识别受体(PRR)、Caspase-1 前体及衔接蛋白 ASC。常见的 PRR 如黑色素瘤缺乏因子 2(AIM2),可识别病毒双链 DNA(例如 HPV)并触发炎性小体组装,进而激活 Caspase-1,诱导细胞焦亡^[17]。GSDMs 是执行细胞焦亡的关键成孔蛋白,包括 GSDMA-E 及 DFNB59 六个成员^[18-19],其中 GSDMD 作为重要底物参与调控过程^[20]。活化的 Caspase-1 可切割 GSDMD,释放其 N 端结构域(GSDMD-NT),并在细胞膜上形成 10~14 nm 孔隙,导致细胞渗透压失衡、水肿破裂,最终死亡^[21]。同时,IL-1 β 和 IL-18 等炎性因子释放至胞外,加剧局部炎症反应^[19]。研究表明,细胞焦亡在肿瘤发展中具有双重作用:一方面可通过炎性小体激活促使肿瘤细胞死亡,例如 AIM2 介导的焦亡有助于抑制 HPV 阳性宫颈癌进展^[22];另一方面,焦亡引发的炎症微环境也可能促进肿瘤生长与转移^[23]。

本实验结果显示,模型组裸鼠移植瘤中 AIM2、GSDMD-N、Caspase-1 蛋白及 IL-18 和 IL-1 β 水平均较对照组升高,提示脾虚湿热状态可轻度激活细胞焦亡,可能与湿热环境及高脂高糖饮食导致的持续低度炎症有关,这种微环境可能促进肿瘤生长,故模型组裸鼠移植瘤质量和体积、HPV E7 mRNA 水平均高于正常组。经易黄汤干预后,裸鼠脾虚湿热程度得到改善,瘤组织中焦亡通路蛋白(AIM2、GSDMD-N、Caspase-1)及 IL-18 和 IL-1 β 水平进一步升高,而血清中 IL-18 和 IL-1 β 水平却较模型组

下降,呈现组织与系统水平的不同趋势,同时移植瘤质量和体积及 HPV E7 mRNA 水平显著下降。因此,推测易黄汤在肿瘤组织内可能通过增强 AIM2/GSDMD-N/Caspase-1 通路促进癌细胞焦亡,释放 IL-18 和 IL-1 β , 激活抗肿瘤免疫;而在全身层面,则通过调节免疫稳态、减轻脾虚湿热相关的系统性低度炎症,从而降低血清炎症因子水平。这种“局部强化、系统平衡”的双向作用,可能是易黄汤抑制肿瘤生长,降低 HPV 载量,同时改善整体状态的重要机制。

《傅青主女科》之易黄汤,充分体现了其“清补兼施”的特色,方中祛邪部分有清热燥湿之黄柏,利湿通淋之车前子,二者构成“通利三焦”之药对,促使湿热邪毒外透,故易黄汤可使移植瘤焦亡因子 IL-18、IL-1 β 水平升高,促进癌细胞程序性死亡;车前子之滑利、黄柏之苦降共同构建“邪有出路”的代谢途径。实验结果还显示裸鼠血清焦亡因子 IL-18、IL-1 β 水平随着易黄汤干预浓度的升高逐渐降低。考虑易黄汤具有“扶正固本”的双向调控作用,其可能是通过抑制全身过激免疫反应,以恢复机体的动态平衡。方中白果之收敛、山药之升清与车前子通利降浊形成药势循环,“升降相因”,形成动态平衡,阴阳自和,维持了机体的免疫稳态。血清因子的正常化标志着机体恢复“阴平阳秘”状态,体现了“以平为期”的治疗思路。

本研究发现,脾虚湿热状态可诱导裸鼠宫颈癌移植瘤中细胞焦亡信号通路出现有限激活,表现为炎症小体少量聚集及 IL-18、IL-1 β 等焦亡因子轻度升高,进而形成有利于肿瘤生长的微环境,促进移植瘤质量和体积增加,并上调 HPV E7 表达。而易黄汤通过清热祛湿、健脾扶正作用,强烈激活 AIM2/GSDMD-N/Caspase-1 介导的细胞焦亡,直接杀伤宫颈癌细胞,抑制移植瘤生长,并降低 HPV E7 水平。然而,如何合理调控易黄汤诱导的焦亡水平以促进肿瘤消退而非促瘤微环境形成,以及易黄汤是否通过其他信号通路使血清 IL-18、IL-1 β 水平恢复正常,仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] SINGH D, VIGNAT J, LORENZONI V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative [J]. *Lancet Glob Health*, 2023, 11(2): e197-e206.
- [3] 闫美辰, 刘丽丽. 宫颈癌流行病学及发病因素研究进展[J]. *锦州医科大学学报*, 2023, 44(6): 103-107, 112.
- [4] 林兰, 汪敏华, 黄焯, 等. 中药易黄汤治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的疗效观察[J]. *海峡药学*, 2021, 33(3): 117-119.
- [5] 李伟, 乔云, 姚鹏宇. 中药有效成分干预细胞焦亡发挥抗癌作用[J]. *中医学报*, 2024, 39(2): 310-318.
- [6] 林兰, 吴荣莉, 郑怡真, 等. 易黄汤对脾虚湿热型宫颈瘤小鼠皮下移植瘤 cGAS/STING/IRF-3 信号通路及相关免疫因子的影响[J]. *福建中医药*, 2024, 55(4): 10-14.
- [7] ORTIZ-PEDRAZA Y, MUNOZ-BELLO J O, RAMOS-CHAVEZ L A, et al. HPV16 E6 and E7 oncoproteins stimulate the glutamine pathway maintaining cell proliferation in a SNAT1-dependent fashion [J]. *Viruses*, 2023, 15(2): 324.
- [8] HADAMI K, SABY C, DAKKA N, et al. Degradation of p53 by HPV16-E6 variants isolated from cervical cancer specimens of Moroccan women [J]. *Genet*, 2021, 791: 145-167.
- [9] COSPER P F, BRADLEY S, LUO L X, et al. Biology of HPV mediated carcinogenesis and tumor progression [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2021, 31(4): 265-273.
- [10] WANG Y, WANG J, LIU C, et al. Silent information regulator 1 promotes proliferation, migration, and invasion of cervical cancer cells and is upregulated by human papilloma-virus 16 E7 oncoprotein [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2022, 87(1): 22-29.
- [11] 吴荣莉, 吴冬梅, 林兰. 易黄汤调节 cGAS/STING 信号通路对宫颈癌小鼠移植瘤 HPV 及免疫功能的影响[J]. *广西中医药大学学报*, 2025, 28(1): 58-63.
- [12] 石智尧, 刘丽坤, 高宇, 等. 高危型 HPV 感染性宫颈炎-癌转化过程中证候及证素演变规律的临床研究[J/OL]. *中国全科医学*. (2025-03-19)[2026-01-31]. <https://link.cnki.net/urlid/13.1222.R.20250318.1302.009>.
- [13] 刘伟, 倪家慧, 张丹, 等. 中医药调控胃“炎癌转化”癌前微环境的思考与策略[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(4): 1431-1435.
- [14] 安至超, 柳红芳, 何其英, 等. 糖尿病肾病微量蛋白尿期的炎症水平与中医证型相关性[J]. *中医学报*, 2020, 35(1): 172-175.
- [15] RUAN J W, WANG S J, WANG J B. Mechanism and regulation of pyroptosis-mediated in cancer cell death [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 323: 109052.
- [16] ZHENG D, LIWINSKI T, ELINAV E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms [J]. *Cell Discov*, 2020, 6: 36.
- [17] WANG B, TIAN Y, YIN Q. AIM2 inflammasome assembly and signaling [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1172: 143-155.
- [18] LI L S, LI Y J, BAI Y X. Role of GSDMB in pyroptosis and cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3033-3043.
- [19] LIU X, XIA S Y, ZHANG Z B, et al. Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 384-405.
- [20] 李陈广, 麦凤怡, 梁靖蓉, 等. Gasdermin D 蛋白的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(5): 817-822.
- [21] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
- [22] SO D, SHIN H W, KIN J, et al. Cervical cancer is addicted to SIRT1 disarming the AIM2 Antiviral defense [J]. *Oncogene*, 2018, 37(38): 5191-5204.
- [23] XIA X J, WANG X, CHENG Z, et al. The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-"host"? [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 650.