

基于NLRP3炎症小体的抑瘤汤联合紫杉醇对上皮性卵巢癌的作用研究

洪金妮^{1,2}, 林达涛³, 陈仔颖¹, 陈捷¹

1. 福建中医药大学附属人民医院 妇科, 福建 福州 350004

2. 广东省人民医院(广东省医学科学院) 中医科, 广东 广州 510080

3. 中山大学中山医学院 寄生虫学教研室, 广东 广州 510080

摘要: 目的 研究抑瘤汤对上皮性卵巢癌中NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体的作用。方法 通过免疫组化法比较人体的良性肿瘤和卵巢癌组织中NLRP3和白细胞介素(IL)-1 β 的表达水平;体外培养人上皮性卵巢癌细胞系A2780,分成对照组、化疗(给予DMSO溶解的紫杉醇100 nmol·L⁻¹)组、化疗+抑瘤汤(1、10、100 mg·L⁻¹)组,对照组加入等量DMSO,干预12、24、48、72 h后,CCK-8法检测细胞存活率,选取合适的抑瘤汤浓度及干预时间进行后续实验;Western blotting法检测NLRP3的蛋白表达;实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测NLRP3、半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和IL-1 β 的mRNA水平;ELISA法检测细胞上清液中NLRP3、Caspase-1、ASC和IL-1 β 蛋白水平。结果 与卵巢良性肿瘤组相比,卵巢癌患者的卵巢组织中NLRP3及IL-1 β 蛋白表达显著上调($P < 0.05$);干预24、48、72 h后,与对照组相比,化疗组的细胞存活率显著降低($P < 0.05, 0.001$);与化疗组相比,化疗+100 mg·L⁻¹抑瘤汤组的细胞存活率显著降低($P < 0.01, 0.001$),选取100 mg·L⁻¹抑瘤汤干预48 h进行后续研究。与对照组相比,化疗组的细胞中NLRP3蛋白表达水平降低,但无统计学意义;与对照组及化疗组相比,化疗+抑瘤汤组的细胞中NLRP3蛋白表达水平显著降低($P < 0.05, 0.001$)。与对照组相比,化疗组和化疗+抑瘤汤组的NLRP3 mRNA和上清中蛋白水平显著降低($P < 0.05, 0.001$);与化疗组相比,化疗+抑瘤汤组的NLRP3 mRNA和上清中蛋白水平显著降低($P < 0.05$)。与对照组相比,化疗组的Caspase-1、ASC、IL-1 β 的mRNA水平降低,但无统计学意义;化疗+抑瘤汤组的Caspase-1、ASC、IL-1 β mRNA水平显著降低($P < 0.05$)。与对照组相比,化疗组和化疗+抑瘤汤组细胞上清中的Caspase-1、ASC、IL-1 β 蛋白水平显著降低($P < 0.01, 0.001$);与化疗组相比,化疗+抑瘤汤组的Caspase-1、ASC、IL-1 β 蛋白进一步降低,其中Caspase-1、ASC差异显著($P < 0.05, 0.001$)。结论 NLRP3炎症小体在卵巢癌中高表达,抑瘤汤可抑制卵巢癌细胞NLRP3炎症小体的表达。

关键词: 抑瘤汤; 上皮性卵巢癌; NLRP3炎症小体; 半胱氨酸蛋白酶-1; 凋亡相关斑点样蛋白; 白细胞介素-1 β

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)12-2515-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.12.016

Effect of Yiliu Decoction combined with paclitaxel on epithelial ovarian cancer based on NLRP3 inflammasome

HONG Jinni^{1,2}, LIN Datao³, CHEN Ziying¹, CHEN Jie¹

1. Department of Gynecology, People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou 510080, China

3. Department of Parasitology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Abstract: Objective To study the effect of Yiliu Decoction on Nod-like receptor pyrin domain 3 (NLRP3) inflammasome in epithelial ovarian cancer. **Methods** Expression of NLRP3 and interleukin (IL)-1 β in benign tumor and ovarian cancer patients were compared by immunohistochemistry. Human epithelial ovarian cancer cell line A2780 was cultured *in vitro* and divided into control

收稿日期: 2022-07-19

基金项目: 福建省中青年教育科研项目(JAT190249);福建省自然科学基金面上项目(2020J011041);正大天晴医学项目研究(201511669);福建省卫生计生科研人才培养项目-医学创新课题(2018-CX-44);福建省自然科学基金青创项目(2020J05061)

第一作者: 洪金妮 E-mail: hongjinni@126.com

group, chemotherapy (DMSO-dissolved paclitaxel $100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) group, chemotherapy + Yiliu Decoction (1, 10 and $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) group. The control group was treated with DMSO. After 12, 24, 48 and 72 h, survival rate of cells was detected by CCK-8 method, and the appropriate concentration and intervention time of antitumor soup were selected for follow-up experiments. The protein expression of NLRP3 was detected by Western blotting. The mRNA levels of *NLRP3*, *Caspase-1*, apoptosis-related spot-like protein (ASC) and *IL-1 β* were detected by real-time quantitative fluorescence PCR (qRT-PCR). The levels of NLRP3, Caspase-1, ASC and IL-1 β in the supernatant were determined by ELISA. **Results** Compared with benign ovarian tumor group, NLRP3 and IL-1 β protein expressions in ovarian tissue of ovarian cancer patients were significantly up-regulated ($P < 0.05$). After 24, 48, 72 h of intervention, the survival rate of cells in chemotherapy group was significantly decreased compared with control group ($P < 0.05$, 0.001). Compared with the chemotherapy group, the survival rate of cells in the chemotherapy + $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ Yiliu Decoction group was significantly decreased ($P < 0.01$, 0.001). The $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ Yiliu Decoction was selected to intervene for 48 h for follow-up study. Compared with the control group, the expression level of NLRP3 protein in the chemotherapy group was decreased, but there was no statistical significance. Compared with the control group and the chemotherapy group, the NLRP3 protein expression level in the chemotherapy + Yiliu Decoction group was significantly decreased ($P < 0.05$, 0.001). Compared with control group, NLRP3 mRNA and protein levels in supernatant of chemotherapy group and chemotherapy + Yiliu Decoction group were significantly decreased ($P < 0.05$, 0.001). Compared with chemotherapy group, NLRP3 mRNA and protein levels in supernatant of chemotherapy + Yiliu Decoction group were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with control group, mRNA levels of *Caspase-1*, *ASC* and *IL-1 β* in the chemotherapy group were decreased, but there was no statistical significance. The mRNA levels of *Caspase-1*, *ASC* and *IL-1 β* in chemotherapy + Yiliu Decoction group were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with control group, the protein levels of Caspase-1, ASC and IL-1 β in cell supernatant of chemotherapy group and chemotherapy + antitumor decoction group were significantly decreased ($P < 0.01$, 0.001). Compared with the chemotherapy group, the proteins of Caspase-1, ASC and IL-1 β in the chemotherapy + antitumor decoction group were further decreased, and the differences of Caspase-1 and ASC were significant ($P < 0.05$, 0.001). **Conclusion** NLRP3 inflammasome is highly expressed in ovarian cancer. Yiliu Decoction inhibits the expression of NLRP3 inflammasome in ovarian cells.

Key words: Yiliu Decoction; epithelial ovarian cancer; NLRP3 inflammasome; Caspase-1; apoptosis-associated speck like protein containing; interleukin-1 β

上皮性卵巢癌是一种严重威胁女性健康的恶性肿瘤,其致死率高居妇科恶性肿瘤首位,5年生存率仅为25%~30%^[1-2]。由于其发病初期隐匿、病程进展快、转移前无明显症状,大多数患者确诊时即处于肿瘤晚期。上皮性卵巢癌发病机制复杂,至今尚未明确,且缺乏有效的治疗方法。手术联合化疗是治疗上皮性卵巢癌的主要手段,但手术及化疗对患者均有较大副作用。中医药联合手术、化疗可以在一定程度上辅助化疗,同时缓解化疗的不良反应^[3]。

抑瘤汤在《太平惠民和剂局方》中“四君子汤”的基础上加黄芪、鸡血藤、三棱、莪术、白花蛇舌草组成,前期研究发现该方可有效缓解气虚血瘀型上皮性卵巢癌术后化疗的副作用^[4-5],但抑瘤汤联合化疗的作用及机制有待进一步研究。研究发现,过度排卵和激素水平升高是导致卵巢癌的主要原因,而炎症与二者相互作用,共同促进卵巢癌的进展^[6]。在卵巢癌组织、腹水及患者血清中可发现,细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 α 和IL-1 β 水平上调,且IL-1 β 可调控IL-8的表达,通过增强卵巢癌细胞迁移和侵袭能力、诱导肿

瘤细胞发生上皮-间质转化,加剧卵巢癌进展^[7]。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体是一种细胞内炎症机制,由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)组成,在人类疾病中,尤其是免疫系统中发挥重要作用^[8]。研究发现,与正常小鼠相比,卵巢癌小鼠血清中NLRP3、Caspase-1及IL-1 β 高表达^[9],提示NLRP3炎症小体在卵巢癌的发生发展中可能发挥了重要作用。本研究基于NLRP3炎症小体探讨抑瘤汤联合化疗对人上皮性卵巢癌细胞系A2780的作用。

1 材料

1.1 药物制备

生黄芪(30 g)、太子参(30 g)、炒白术(10 g)、茯苓(10 g)、鸡血藤(30 g)、三棱(9 g)、莪术(6 g)、白花蛇舌草(12 g)和甘草(3 g)均采用药材,购自福建中医药大学附属人民医院中药房。由福建中医药大学中药学研究室廖华军副教授按《中国药典》2020年版标准鉴定合格。取处方量药材,加7倍量水,浸泡1 h,加热回流提取2次,每次1 h,合并滤液,减压

浓缩,干燥,得到水提取物,提取率为37.84%。低温浓缩后冷冻干燥成粉末,4℃避光保存备用。实验前,抑瘤汤水提取物溶于双蒸水中,根据粉末与生药比例,换算并配成生药质量浓度为10 g·L⁻¹的中药。超声3 h至颗粒肉眼观察完全溶解,3 500 r·min⁻¹离心10 min,取上清5 000 r·min⁻¹离心10 min,取上清10 000 r·min⁻¹离心10 min,取上清,通过0.22 μm的滤过滤器滤过,立即使用或-80℃冻存备用。

1.2 细胞培养

人上皮性卵巢癌细胞系A2780购自中国科学院上海生命科学研究院细胞库。以1×10⁵·mL⁻¹接种于10 cm²细胞培养皿,用DMEM培养基(含10%胎牛血清及1%青链霉素双抗)于37℃、5% CO₂培养箱中培养,每48小时换液1次,细胞密度达80%左右消化传代。

1.3 主要试剂和设备

紫杉醇(美国APEX BIO公司,批号A439341337769);NLRP3、IL-1β抗体(北京博奥森生物科技发展有限公司);GAPDH抗体、山羊抗兔二抗和山羊抗鼠二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司);cDNA逆转录试剂盒(美国Applied Biosystems公司);第一链cDNA合成试剂盒(美国Thermo scientific公司);电泳仪、电转仪(美国Bio-RAD公司);全蛋白提取试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司);BCA蛋白浓度定量试剂盒(碧云天生物技术研究);聚偏氟乙烯(PVDF)膜(美国Millipore公司);牛血清白蛋白(BSA,美国AMRESCO公司);NLRP3、Caspase-1、ASC和IL-1β ELISA试剂盒(南京建成生物生物工程研究所)。

7500实时荧光定量PCR系统(美国Applied Biosystems公司);infinite M200酶标仪(瑞士TECAN公司);VELOCITY-18R型离心机(澳大利亚Dynamica公司);MB100-2 A型微孔板恒温振荡器(杭州奥盛仪器有限公司);ES-1100电子天平(长沙湘平科技发展有限公司)。

2 方法

2.1 免疫组化法检测人体卵巢癌组织NLRP3表达

2.1.1 病例收集、卵巢组织制备 收集2020年4月—2021年4月就诊于福建中医药大学附属人民医院,经腹腔镜探查活检,病理确诊为晚期原发性上皮性卵巢癌患者,共30例为卵巢癌组,同期于本院诊断卵巢良性肿物并行手术治疗的女性30例作为良性肿物组。所有选用的标本均经患者或家属的知情同意,签署知情同意书,并获得福建中医药大

学附属人民医院伦理委员会批准[伦理号2020-012-02],实验执行遵循赫尔辛基宣言。采集患者术中部分卵巢标本,保存于福尔马林中,用于石蜡包埋。

2.1.2 卵巢组织的免疫组化 每组随机选择6例,通过免疫组化检测卵巢组织中NLRP3和IL-1β水平。石蜡切片脱蜡、水化,磷酸盐缓冲液(PBS)5 min洗2次;4℃、3% H₂O₂浸泡10 min,PBS 5 min洗3次;血清封闭1 h,PBS 5 min洗3次;一抗(NLRP3和IL-1β抗体,1:200血清稀释)4℃过夜,PBS 5 min洗3次;二抗室温孵育1 h,PBS 5 min洗3次;二氨基联苯胺(DAB)显色,流水冲洗10 min;苏木精复染2 min,流水冲洗10 min;脱水、透明、封片,于OLYMPUS DY07显微镜下观察和拍照。采用Image J软件进行定量分析。

2.2 抑瘤汤联合化疗对A2780细胞NLRP3炎症小体的影响

2.2.1 细胞存活率检测 将A2780细胞以1×10⁵·mL⁻¹、每孔100 μL接种于96孔板,待细胞贴壁后分成对照组、化疗(给予DMSO溶解的紫杉醇100 nmol·L⁻¹)组、化疗+抑瘤汤(1、10、100 mg·L⁻¹)组,对照组加入等量DMSO。干预12、24、48、72 h后,按照试剂盒说明书进行CCK-8实验,检测细胞吸光度(A)值,计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = A_{\text{给药}} / A_{\text{对照}}$$

2.2.2 Western blotting法检测NLRP3的蛋白表达 将A2780细胞以1×10⁵·mL⁻¹、每孔2 mL接种于6孔板,待细胞贴壁后分成对照组、化疗(给予DMSO溶解的紫杉醇100 nmol·L⁻¹)组、化疗+抑瘤汤(100 mg·L⁻¹)组,对照组加入等量DMSO。细胞干预48 h后,冰上提取细胞蛋白,进行蛋白定量。取适量蛋白样品在电泳槽中进行聚丙烯酰胺电泳,电转膜至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜。5% BSA封闭1 h,加入相对应的一抗,1:1 000稀释,GAPDH 1:1 500稀释,4℃摇床中过夜,TBST洗膜3次,每次10 min;二抗室温孵育2 h,TBST再次洗膜3次,每次10 min;化学发光法成像,蛋白含量用Image J软件进行定量分析,以与GAPDH比值表示蛋白相对表达量。

2.2.3 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测NLRP3、Caspase-1、ASC和IL-1β的mRNA水平 细胞接种及给药操作同“2.2.2”项,Trizol法提取细胞RNA,用cDNA逆转录试剂盒逆转录成cDNA,用7500实时荧光定量PCR系统进行定量,引物序列见表1。反应体系如下:SYBR Green mix 10.0 μL、双蒸水

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	正向引物序列(5'-3')	反向引物序列(5'-3')
<i>NLRP3</i>	ACTGAAGCACCTGCTCTGCAAC	AACCAATGCGAGATCCTGACAAC
<i>Caspase-1</i>	TTATCAGGGTTGACCCCTTGG	TTGCCCTCAGGATCTTGTCAG
<i>ASC</i>	ACCAGCCAAGACAAGATGAG	CCATCACCAAGTAGGGATGTATT
<i>IL-1β</i>	GGTTCAAGGCATAACAGGCTC	TCTGGACAGCCCAAGTCAAG
<i>GAPDH</i>	GGTGGAGCCAAAAGGGTCAT	CGTGGTTCACACCCATCACA

8.0 μ L、上下游引物各 0.5 μ L、反转录产物 1.0 μ L。扩增反应程序设置如下: 94 $^{\circ}$ C、5 min, 94 $^{\circ}$ C、30 s, 55 $^{\circ}$ C、45 s, 72 $^{\circ}$ C、30 s, 40 个循环, 重复 5 次。将待测基因与内参 GAPDH 比值的均数作为待测基因 mRNA 的相对表达量, 结果采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算。

2.2.4 ELISA 法检测细胞上清液中 NLRP3、Caspase-1、ASC 和 IL-1 β 水平 取“2.2.3”项细胞上清, 根据 ELISA 试剂说明书检测 NLRP3、Caspase-1、ASC 和 IL-1 β 水平。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用单因素方差分析并用

LSD、SNK 和 Dunnett 做多重比较。

3 结果

3.1 NLRP3 和 IL-1 β 在人体卵巢癌组织中的表达

如图 1 所示, 与卵巢良性肿瘤组相比, 卵巢癌患者的卵巢组织中 NLRP3 及 IL-1 β 表达显著上调 ($P < 0.001$)。

3.2 细胞存活率检测

如表 2 所示, 干预 24、48、72 h 后, 与对照组相比, 化疗组的细胞存活率显著降低 ($P < 0.05$ 、0.001); 与化疗组相比, 干预 24、48、72 h 后, 化疗 + 100 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 抑瘤汤组的细胞存活率显著降低 ($P < 0.01$ 、

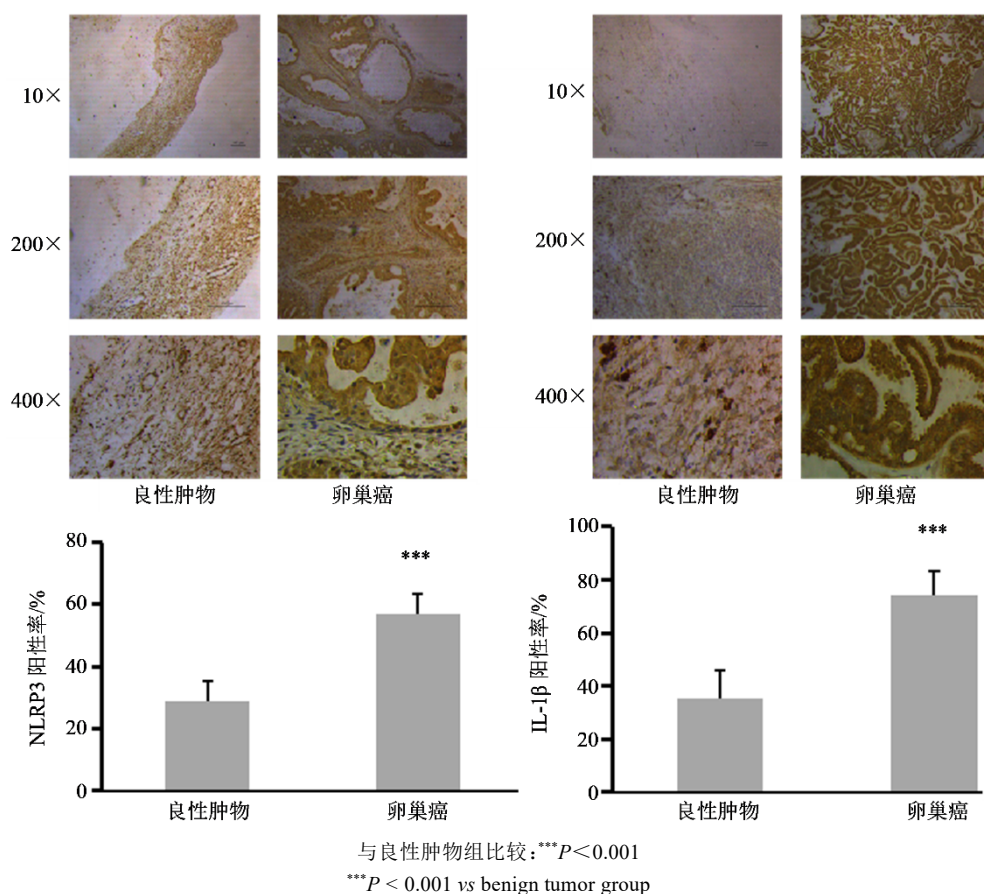
图1 NLRP3和IL-1 β 在良性肿瘤和卵巢癌组织中的表达 ($n=6$)Fig. 1 Expression of NLRP3 and IL-1 β in benign tumors and ovarian cancer ($n=6$)

表2 不同浓度的抑瘤汤联合化疗对A2780细胞存活率的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 2 Effect of different concentration of Yiliu Decoction combined chemotherapy on A2780 cell survival rate ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	质量浓度/(mg·L ⁻¹)	细胞存活率/%			
		12 h	24 h	48 h	72 h
对照	—	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00
化疗	—	75.80±17.27	70.90±13.75*	82.81±1.81***	87.21±7.56*
化疗+抑瘤汤	1	59.10±2.94***	42.94±3.67***#	81.63±2.54***	90.98±9.45
	10	87.23±10.19	80.48±4.41**	98.12±3.57###	99.64±11.39
	100	48.57±2.53***	32.04±2.89***##	21.61±0.51***###	13.50±0.84***###

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; 与化疗组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs chemotherapy group

0.001)。选取100 mg·L⁻¹抑瘤汤干预48 h进行后续研究。

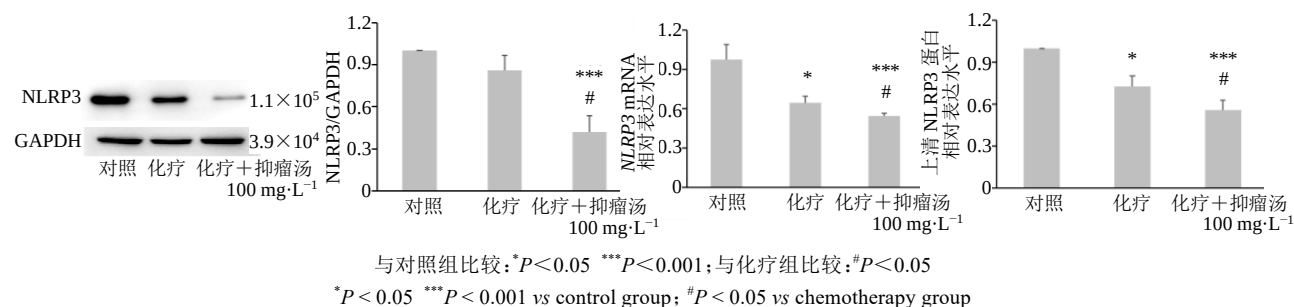
3.3 细胞和上清中NLRP3的水平

如图2所示,与对照组相比,化疗组的NLRP3蛋白表达水平降低,但无统计学意义;与对照组及化疗组相比,化疗+抑瘤汤组的NLRP3蛋白表达水平显著降低($P < 0.05, 0.001$)。

与对照组相比,化疗组和化疗+抑瘤汤组的

NLRP3 mRNA水平显著降低($P < 0.05, 0.001$);与化疗组相比,化疗+抑瘤汤组的NLRP3 mRNA水平显著降低($P < 0.05$)。

进一步通过ELISA实验验证细胞上清中的NLRP3水平。与对照组相比,化疗组和化疗+抑瘤汤组细胞上清的NLRP3水平显著降低($P < 0.05, 0.001$);与化疗组相比,化疗+抑瘤汤组细胞上清的NLRP3水平显著降低($P < 0.05$)。

图2 细胞和上清中NLRP3的水平($\bar{x} \pm s, n=4$)Fig. 2 NLRP3 levels in cells and supernatants ($\bar{x} \pm s, n=4$)

3.4 细胞和上清中炎症因子水平

如图3所示,与对照组相比,化疗组的Caspase-1、ASC、IL-1 β 的mRNA水平降低,但无统计学意义;化疗+抑瘤汤组的Caspase-1、ASC、IL-1 β mRNA水平降低,有统计学意义($P < 0.05$);与化疗组相比,化疗+抑瘤汤组的Caspase-1、ASC、IL-1 β mRNA水平降低,但无统计学意义。

与对照组相比,化疗组和化疗+抑瘤汤组细胞上清中的Caspase-1、ASC、IL-1 β 蛋白水平显著降低,具有统计学差异($P < 0.01, 0.001$);与化疗组相比,化疗+抑瘤汤组的Caspase-1、ASC、IL-1 β 蛋白进一步降低,其中Caspase-1、ASC差异显著($P <$

0.05, 0.001)。

4 讨论

NLRP3炎症小体是一种细胞内炎症机制,由NLRP3、ASC和Caspase-1组成,在人类疾病中,尤其是免疫系统中发挥重要作用^[10]。本研究通过临床病例证实,与良性肿瘤组相比,卵巢癌组的NLRP3和IL-1 β 的表达水平明显上升。这与既往的研究结果一致^[9],提示NLRP3和IL-1 β 参与了卵巢癌的进展。

抑瘤汤在《太平惠民和剂局方》中“四君子汤”的基础上加黄芪、鸡血藤、三棱、莪术、白花蛇舌草组成,以扶正祛邪为大法,益气健脾以治本,活血化

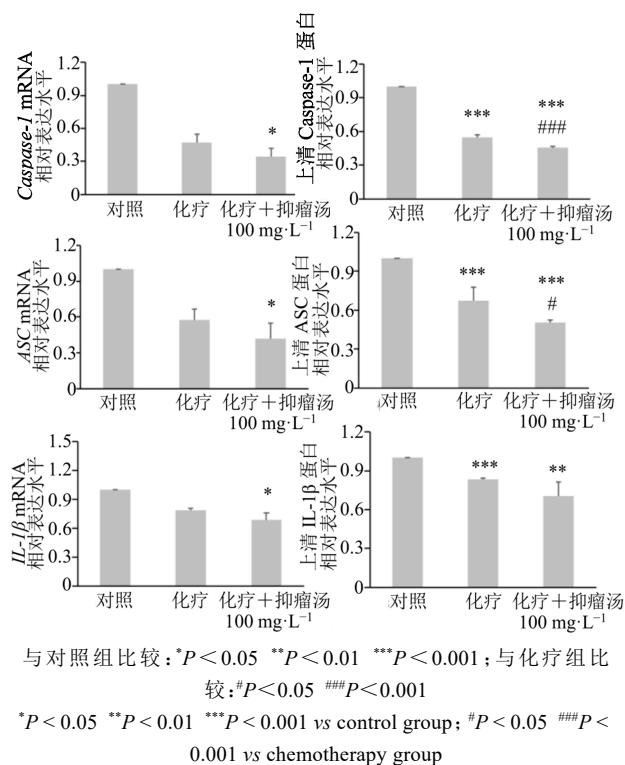


图3 细胞和上清中Caspase-1、ASC和IL-1 β 的水平($\bar{x} \pm s, n=4$)
Fig. 3 Caspase-1, ASC, and IL-1 β levels in cells and supernatants ($\bar{x} \pm s, n=4$)

瘀以治标,标本兼顾治疗气虚血瘀型卵巢癌。方中重用黄芪、太子参大补元气为君药,益气扶正,达到“养正积自除”之效,炒白术、茯苓益气健脾,二者既补益后天之本,以资助气血的化生,又增强了君药的补气作用。鸡血藤活血养血,有“去瘀血”之功效;三棱、莪术破血行气,消积止痛,专攻气中之血,为攻坚破积之要药,三者共为臣药。佐以白花蛇舌草清热散瘀解毒,甘草和中益土,调和诸药为使药。

本课题组的前期研究发现^[4-5],与单纯术后化疗相比,抑瘤汤联合化疗可有效改善气虚血瘀型上皮性卵巢癌术后患者中医临床证候,提高其生活质量和Karnofsky(KPS)评分,预防、减轻化疗所致的骨髓抑制、肝肾功能损害、恶心、呕吐等不良反应,下调中性粒细胞计数绝对值/淋巴细胞(NLR)比值,改善卵巢癌患者的炎症和免疫状态,降低复发率。提示抑瘤汤联合化疗可有效改善疾病预后,同时降低卵巢癌术后化疗的不良反应,提高患者的生活质量,其中的机制可能与改善机体炎症、免疫状态有关。本研究通过细胞实验证实,与对照组相比,化疗组的NLRP3的蛋白表达和mRNA水平明显下调,加上抑瘤汤后NLRP3的蛋白表达水平进一步

下调,与化疗组相比具有统计学意义。与对照组相比,化疗后Caspase-1、ASC和IL-1 β 在A2780细胞中的mRNA水平和上清中的分泌水平下调,加上抑瘤汤后,其mRNA水平和上清中的分泌水平进一步下调。提示化疗可降低细胞的炎症水平,抑瘤汤可在此基础上进一步降低炎症水平。

NLRP3炎症小体在卵巢癌患者卵巢组织中高表达,抑瘤汤可抑制卵巢癌细胞中NLRP3炎症小体的表达,但由于化疗的机制十分复杂,本研究局限于细胞水平,在未来的研究中将进一步通过动物实验和临床试验对此进行验证及深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘景云, 杨斌, 熊丽, 等. 上皮性卵巢癌患者血清miR-302b-3p、lncRNA SNHG16水平变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2022, 62(16): 9-13.
Liu J Y, Yang B, Xiong L, et al. Changes of serum miR-302b-3p and lncRNA SNHG16 levels in patients with epithelial ovarian cancer and their clinical significance [J]. Shandong Med J, 2022, 62(16): 9-13.
- [2] Song Z X, Zhou Y Z, Bai X, et al. A practical nomogram to predict early death in advanced epithelial ovarian cancer [J]. Front Oncol, 2021, 11: 655826.
- [3] 张星星, 刘琦. 中医药治疗卵巢癌新进展[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(6): 942-944.
Zhang X X, Liu Q. New progress in TCM treatment of ovarian cancer [J]. J Med Theory Pract, 2022, 35(6): 942-944.
- [4] 陈玲玲, 陈捷. 抑瘤汤联合化疗对气虚血瘀型卵巢癌术后患者生活质量影响的研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(S1): 395-396.
Chen L L, Chen J. Effect of Yishu Decoction combined with chemotherapy on quality of life of patients with ovarian cancer after operation of Qi-deficiency and blood-stasis [J]. Chin J Woman Child Heal Res, 2016, 27(S1): 395-396.
- [5] 陈捷, 张璇, 王小红, 等. 抑瘤汤对卵巢上皮癌术后化疗患者生活质量的改善作用[J]. 福建医药杂志, 2014, 36(6): 98-101.
Chen J, Zhang X, Wang X H, et al. Improving the quality of life of patients with ovarian epithelial cancer undergoing postoperative chemotherapy with Yishu Decoction [J]. Fujian Med J, 2014, 36(6): 98-101.

- [6] 李 希, 林 敏, 马 犇, 等. 治疗前炎症指标构建模型预测卵巢癌患者术后生存 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2021, 42(6): 937-943.
Li X, Lin M, Ma B, et al. Model based on preoperative inflammatory markers to predict the overall survival in patients with ovarian cancer [J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2021, 42(6): 937-943.
- [7] 王世超, 付惠惠, 文继锐, 等. IL-8 诱导卵巢癌细胞发生上皮-间质转化初探 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2018, 49(3): 420-424.
Wang S C, Fu H H, Wen J R, et al. IL-8 induces epithelial-to-mesenchymal transition of ovarian carcinoma cells: A preliminary study [J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed, 2018, 49(3): 420-424.
- [8] Bakker P J, Butter L M, Kors L, et al. Nlrp3 is a key modulator of diet-induced nephropathy and renal cholesterol accumulation [J]. Kidney Int, 2014, 85(5): 1112-1122.
- [9] Wang X G, Yin Y X, Qian W, et al. Citric acid of ovarian cancer metabolite induces pyroptosis via the caspase-4/TXNIP-NLRP3-GSDMD pathway in ovarian cancer [J]. FASEB J, 2022, 36(6): e22362.
- [10] Wu H, Liu J, Zhang Y, et al. miR-22 suppresses cell viability and EMT of ovarian cancer cells via NLRP3 and inhibits PI3K/AKT signaling pathway [J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(2): 257-264.

[责任编辑 兰新新]