

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.009

· 临床研究 ·

## 雷公藤甲素对宫颈癌患者免疫功能及肿瘤细胞增殖的影响

张雅莉<sup>a</sup>, 蒋欢欢<sup>b</sup>, 张莉<sup>a</sup>, 刘向娇<sup>a</sup>, 毕胜利<sup>a</sup> (河北北方学院附属第二医院 a. 妇产科; b. 药剂科, 河北 宣化 075100)

**[摘要]** **目的:** 探讨雷公藤甲素(triptolide)对宫颈癌患者免疫功能和肿瘤细胞增殖的作用。**方法:** 选取2015年7月至2018年4月河北北方学院附属第二医院妇产科收治的62例宫颈癌患者,通过随机数字法分为观察组和对照组,每组各31例。两组患者均在腹腔镜手术后接受常规治疗,观察组患者联合雷公藤甲素进行治疗。观察、比较两组患者的疗效、血清免疫细胞和炎症反应因子以及细胞周期蛋白D1(cyclinD1)、雌激素受体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )水平。**结果:** 观察组宫颈癌患者治疗后的客观缓解率显著高于对照组(87.10% vs 61.29%,  $P < 0.05$ )。治疗后两组CD3<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞比值均显著升高,观察组显著高于对照组;两组CD8<sup>+</sup>及PD-L1 T淋巴细胞均显著下降,观察组显著低于对照组( $P < 0.01$ )。治疗后,两组患者IL-6、IL-10以及TNF- $\alpha$ 水平均显著下降,观察组显著低于对照组( $P < 0.01$ )。治疗后,两组患者cyclinD1阳性表达率均显著下降、ER $\alpha$ 阳性表达率均显著升高(均 $P < 0.05$ );两组间cyclinD1和ER $\alpha$ 阳性表达率比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。**结论:** 在常规手术治疗的基础上,雷公藤甲素可有效改善宫颈癌术后患者的免疫功能、降低机体炎症反应、抑制肿瘤细胞的增殖,对宫颈癌具有一定的治疗效果。

**[关键词]** 宫颈癌;雷公藤甲素;免疫功能;免疫反应;细胞周期蛋白D1;雌激素受体 $\alpha$

**[中图分类号]** R737.33; R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)07-0776-05

## Effect of triptolide on immune function and tumor cell proliferation in patients with cervical cancer

ZHANG Yali<sup>a</sup>, JIANG Huanhuan<sup>b</sup>, ZHANG Li<sup>a</sup>, LIU Xiangjiao<sup>a</sup>, BI Shengli<sup>a</sup> (a. Department of Obstetrics and Gynecology; b. Pharmacy Department, the Second Affiliated Hospital of Hebei North College, Xuanhua 075100, Hebei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effects of triptolide on immune function and tumor cell proliferation in patients with cervical cancer. **Methods:** Sixty-two patients with cervical cancer admitted in the Department of Obstetrics and Gynecology of the Second Affiliated Hospital of Hebei North College between July 2015 and April 2018 were randomly divided into the control group ( $n=31$ ) and the observation group ( $n=31$ ). All patients received routine treatment after laparoscopy, while those in the observation group received additional triptolide. The treatment efficacy, serum immune cells, inflammatory factors and the levels of cyclinD1, estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) were observed and compared between the two groups. **Results:** The total remission rate of the patients in the observation group was 87.10%, significantly higher than 61.29% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> T lymphocytes and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in the two groups increased significantly, with more obvious increase in the observation group than that in the control group ( $P < 0.01$ ). The levels of CD8<sup>+</sup> and programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) T lymphocytes in the two groups decreased significantly after treatment, with a more obvious decrease in observation group than that in control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, the levels of interleukin-6 (IL-6), IL-10 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the two groups decreased, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the positive expression rate of cyclinD1 decreased and the positive expression rate of ER $\alpha$  increased in both groups (all  $P < 0.05$ ), with no significant difference between the two groups (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion:** On the basis of routine surgical treatment, triptolide can effectively improve the immune function, reduce the inflammatory response, inhibit the proliferation of tumor cells and regulate the expression of cancer-related factors in patients with cervical cancer, which has a certain therapeutic effect on cervical cancer.

**[Key words]** cervical cancer; triptolide; immune function; inflammatory response; cyclinD1; estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ )

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(7): 776-780. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.07.009]

**[作者简介]** 张雅莉(1981-),女,硕士,副主任医师,主要从事妇科肿瘤的临床及基础研究,E-mail: 75481309@qq.com

**[通信作者]** 毕胜利(BI Shengli, corresponding author),硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事妇科肿瘤的临床及基础研究,E-mail: 738484141@qq.com

宫颈癌是一种常见的妇科恶性肿瘤,中国过去30年早期宫颈癌患者的主要治疗方法为微创手术根治性治疗,通过直接切除子宫和(或)卵巢等受到癌细胞侵袭组织来提高患者的疗效<sup>[1]</sup>。但手术切除对宫颈癌的治疗效果仍有限,患者易合并多种并发症,5年复发率较高,临床亟待探索新的联合治疗方案<sup>[2-3]</sup>。中药雷公藤广泛应用于肿瘤、慢性炎症、自身免疫性疾病等治疗中。ZHOU等<sup>[4]</sup>研究表明,雷公藤甲素(triptolide)可通过参与各种生物学过程和细胞途径的混杂蛋白质相互作用而发挥其多种治疗作用,包括阻滞细胞有丝分裂、诱导肿瘤细胞凋亡等,具有抗肿瘤活性。近年来肿瘤炎症微环境在宫颈癌发生、发展过程中的重要性逐渐被认知,而雷公藤能通过抑制核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B)途径发挥抗炎作用,但目前关于其对宫颈癌治疗效果的研究报道甚少,对患者免疫功能、炎症反应和肿瘤细胞增殖的作用的探究更为鲜见。本研究选取62例宫颈癌患者分别以单纯腹腔镜手术及术后联用雷公藤甲素等方式进行治疗,旨在探究雷公藤甲素治疗宫颈癌的效果及其治疗机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2015年7月至2018年4月河北北方学院附属第二医院妇产科收治的62例宫颈癌患者的临床资料。病例纳入标准:(1)具有宫颈癌临床症状表现,并经阴道镜以及病理组织活检确诊<sup>[5]</sup>;(2)病理分期为I b~II a期;(3)临床资料完整;(4)具有手术治疗指征,术前未接受过相应的放化疗;(5)未合并其他肿瘤且既往无肿瘤病史。病例排除标准:(1)入组后同期内参与其他研究项目者;(2)严重心、肺、肾等重要器官器质性病变疾病;(3)合并艾滋病、结核病等严重传染性疾病者;(4)对雷公藤甲素过敏者。通过随机数字法分为观察组和对照组(31例/组),所有患者均对研究及治疗方案知情同意,并签署知情同意书。观察组:年龄30~61岁,平均(46.21±7.93)岁;I b期20例,II a期11例(国际妇产科联盟的分期标准<sup>[5]</sup>);鳞癌25例,腺癌3例,腺鳞癌3例;宫颈局部癌直径(5.27±1.03)cm。对照组:年龄28~63岁,平均(45.34±7.81)岁;I b期19例,II a期12例;鳞癌26例,腺癌3例,腺鳞癌2例;宫颈局部癌直径(5.42±1.06)cm。两组患者年龄、临床分期、病理分型、肿瘤大小等一般临床资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经所在医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 主要试剂

雷公藤甲素片(批准文号:国药准字Z42021534,

12 mg/片)购自华润三九(黄石)药业有限公司。白介素-6(interleukin-6, IL-6)购自北京联众泰克科技有限公司,酶联免疫吸附法检测试剂盒购自美国GTX公司,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )试剂盒购自苏州长光华医生物试剂有限公司,IL-10试剂盒购自北京联众泰克科技有限公司,细胞周期蛋白D1(cyclinD1)、雌激素受体 $\alpha$ (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ )一抗及二抗均购自美国Santa Cruz公司,二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)购自福建迈新生物技术有限公司。

### 1.3 治疗方法

所有患者在入组后完善血常规、肝肾功能、白带常规、尿常规、心电图以及血凝等各项术前检查,根据检查结果进行维持水电解质平衡等对症支持治疗,并给予患者充足的营养和卧床休息。然后,在全麻下行腹腔镜下广泛性子宫切除术(包括切除子宫体、宫颈、阴道上缘1/4~1/3)和盆腔淋巴结清扫术。术后两组患者常规留置引流管,并给予抗生素预防感染和控制出血等常规治疗。观察组患者术后联用雷公藤甲素片(24 mg/d)进行治疗,一周为1疗程(用药5 d,停药2 d),连续用药8个疗程。治疗后均随访半年。

### 1.4 观察指标

1.4.1 疗效 根据实体瘤疗效评价标准中相关标准评价治疗效果,分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)以及疾病进展(disease progression, DP)。CR:可检测的肿瘤病灶已经完全消失,且持续时间长于4周;PR:肿瘤病灶缩小体积达到50%以上,时间长于4周;SD:肿瘤病灶缩小体积低于50%但增大体积未超过25%;DP:既往肿瘤病灶增大25%以上甚至出现新的肿瘤病灶。客观缓解率(objective remission rate, ORR)=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ <sup>[7]</sup>。

1.4.2 免疫功能 分别于治疗前后采集两组患者的空腹静脉血(5 ml/例),通过乙二胺四乙酸二钠(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝管进行抗凝,调整淋巴细胞密度为 $5\times 10^6$ ,加入缓冲液稀释,注入CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PC及PD-1-PE单抗,避光孵育,加入溶血剂破坏红细胞,利用缓冲液进行多次清洗后,上流式细胞仪检测程序性细胞死亡受体-配体1(programmed cell death receptor-ligand 1, PD-L1)、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞水平。

1.4.3 IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-10 分别于治疗前后采集两组患者的空腹静脉血(5 ml/例),离心处理后取上层血清,通过电化学发光免疫分析法检测血清中炎症反应因子IL-6、TNF- $\alpha$ 水平;通过酶联免疫吸附法检测血清IL-10水平。

1.4.4 CyclinD1、ERα 治疗前后采集患者病理活检标本,石蜡包埋、切片、脱蜡,滴加ERα、cyclinD1一抗体,37℃ 1 h, PBS洗涤后,通过免疫组化法进行染色,4℃过夜,复温后滴加二抗,37℃孵育30 min, PBS洗涤后,采用DAB染色,苏木精复染,乙醇脱水,封片,光学显微镜下(×400)随机选取5个视野各观察100个细胞,以细胞核呈棕黄色为cyclinD1及ERα阳性表达,计算阳性表达率。

1.5 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件对数据进行分析处理。正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采

用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;ORR、cyclinD1 和 ERα 阳性表达率采用配对  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组宫颈癌患者的疗效比较

两组宫颈癌患者治疗前后的临床疗效见表1。治疗后,观察组患者的ORR显著高于对照组患者(87.10% vs 61.29%,  $P < 0.05$ )。结果表明,宫颈癌患者术后联用雷公藤甲素的疗效明显优于对照组患者。

表1 两组宫颈癌患者的疗效比较 [n(%)]

Tab.1 Comparison of curative efficacy between two groups of patients with cervical cancer [n(%)]

Group	N	CR	PR	SD	PD	ORR
Treatment	31	8(25.81)	19(61.29)	4(12.90)	0(0.00)	27(87.10)
Control	31	5(16.13)	14(45.16)	8(25.81)	4(12.90)	19(61.29)
$\chi^2$		0.879	1.620	1.653	4.276	5.391
<i>P</i>		0.349	0.203	0.199	0.039	0.020

2.2 两组宫颈癌患者治疗前后T淋巴细胞亚群比较

流式细胞术检测结果(表2)显示,治疗前,两组宫颈癌患者血清中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞比值比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗后,两组CD3<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞比值均显著升高

(均  $P < 0.05$ ),观察组显著高于对照组( $P < 0.01$ );两组CD8<sup>+</sup>及PD-L1 T淋巴细胞均显著下降(均  $P < 0.05$ ),观察组显著低于对照组( $P < 0.01$ )。结果表明,宫颈癌患者术后联用雷公藤甲素可更好地改善患者T淋巴细胞亚群的水平,提高患者的免疫力。

表2 两组宫颈癌患者治疗前后T淋巴细胞亚群比较(%)

Tab.2 Comparison of T lymphocyte subsets between the two groups of patients with cervical cancer before and after treatment (%)

Time	Group	N	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	PD-L1
Before treatment	Observation	31	41.53±4.21	27.13±4.76	32.09±3.24	0.91±0.18	10.06±0.64
	Control	31	40.29±4.37	26.45±5.51	31.83±4.16	0.84±0.24	9.84±0.93
	<i>t</i>		1.138	0.520	0.275	1.299	1.085
	<i>P</i>		0.260	0.605	0.785	0.199	0.282
After treatment	Observation	31	49.52±3.42*	38.47±5.23*	21.67±3.32*	1.81±0.36*	7.31±0.49*
	Control	31	44.68±3.41*	32.52±4.64*	26.42±3.48*	1.29±0.41*	8.75±0.61*
	<i>t</i>		5.580	4.738	5.499	5.306	10.247
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\* $P < 0.05$  vs Before treatment

2.3 两组宫颈癌患者治疗前后IL-6、IL-10和TNF-α水平比较

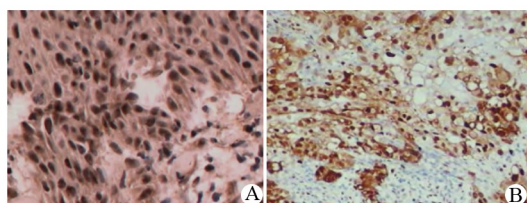
电化学发光免疫分析法和酶联免疫吸附法检测结果(表3)显示,治疗前,两组患者IL-6、IL-10和TNF-α水平比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );治疗后,两组患者IL-6、IL-10和TNF-α水平均显著下降(均  $P < 0.05$ ),观察组显著低于对照组( $P < 0.01$ )。结果表明,宫颈癌患者术后联用雷公藤甲素可更好地降低患者IL-6、IL-10和TNF-α水平。

2.4 两组宫颈癌患者治疗前后cyclinD1、ERα水平比较

免疫组化法染色结果(图1,表4)显示,治疗前,两组患者cyclinD1和ERα阳性表达率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );治疗后,两组患者cyclinD1阳性表达率均显著下降、ERα阳性表达率均显著升高(均  $P < 0.05$ );两组间cyclinD1和ERα阳性表达率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果表明,宫颈癌患者术后联用雷公藤甲素对患者基因水平肿瘤相关因子具有一定的调控作用。

表3 两组宫颈癌患者治疗前后IL-6、IL-10和TNF- $\alpha$ 水平比较Tab.3 Comparison of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  levels between the two groups of patients with cervical cancer before and after treatment

Time	Group	N	IL-6[ $\rho_B$ /(ng·ml <sup>-1</sup> )]	IL-10[ $\rho_B$ /(ng·ml <sup>-1</sup> )]	TNF- $\alpha$ [ $\rho_B$ /(ng·ml <sup>-1</sup> )]
Before treatment	Observation	31	5.73±1.36	4.03±0.85	25.94±6.25
	Control	31	5.26±1.08	3.89±0.54	25.17±5.43
	<i>t</i>		1.507	0.774	0.518
	<i>P</i>		0.137	0.442	0.606
After treatment	Observation	31	2.14±0.59*	2.24±0.63*	14.36±2.51*
	Control	31	3.83±1.14*	2.95±0.49*	19.68±4.73*
	<i>t</i>		7.330	4.953	5.532
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

\**P*<0.05 vs Before treatment图1 宫颈癌组织中cyclinD1(A)、ER $\alpha$ (B)的表达( $\times 400$ )Fig.1 Expressions of cyclinD1 (A) and ER $\alpha$  (B) in cervical cancer tissues ( $\times 400$ )

### 3 讨论

流行病学研究显示,宫颈癌的发病率及病死率均高居女性恶性肿瘤的第2位,且其发病年龄越来越

趋向年轻化<sup>[8]</sup>,严重威胁女性健康,已成为重大的公共卫生问题,其治疗方式的研究与更新也是临床关注的热点。目前临床上多根据宫颈癌的临床分期采用不同腹腔镜术式进行治疗。研究<sup>[9]</sup>显示,雷公藤甲素具有抗肿瘤、放化疗增敏作用,在临床中的应用逐渐增多。本研究中对照组患者的治疗方式为腹腔镜下广泛性子官切除术以及盆腔淋巴结清扫术,观察组患者术后联合雷公藤甲素进行治疗结果显示,观察组患者的ORR显著高于对照组(87.10% vs 61.29%, *P*<0.01),说明雷公藤甲素对提高宫颈癌患者的治疗效果具有重要的作用。分析其原因,雷公藤甲素可通过诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞有丝分裂从而发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用<sup>[10]</sup>,对宫颈癌患者治疗效果较好。

表4 两组宫颈癌患者治疗前后cyclinD1、ER $\alpha$ 水平比较 [n(%)]Tab.4 Comparison of cyclinD1 and ER $\alpha$  levels between the two groups of patients with cervical cancer before and after treatment [n(%)]

Group	N	Positive expression of cyclinD1		Positive expression of ER $\alpha$	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation	31	21(67.74)	9(29.03)*	6(19.35)	16(51.61)*
Control	31	22(70.97)	13(41.94)*	5(16.13)	12(38.71)*
<i>t</i> $\chi^2$		0.076	1.127	0.111	1.042
<i>P</i>		0.783	0.288	0.740	0.307

\**P*<0.05 vs Before treatment

有研究<sup>[11]</sup>指出,宫颈癌细胞的转移及增殖能力可随着机体免疫功能紊乱而增加。CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>均为常见的T淋巴细胞,PD-L1 T淋巴细胞为表面表达PD-L1蛋白的T淋巴细胞,其与PD-L1受体PD-1结合后可传入抑制信号,导致T淋巴细胞丧失免疫活性,帮助肿瘤细胞发生免疫逃逸<sup>[4,12]</sup>。在本研究结果显示,治疗后两组CD3<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞比值均显著升高,观察组高于对照组,而两组CD8<sup>+</sup>及PD-L1 T淋巴细胞均显著下降,观察组低于对照组,说明两组患者机体细胞免疫能力均增加,其观察组高于对照组。经手术治疗,肿

瘤组织被清除,其释放的免疫抑制因子减少,对T淋巴细胞的刺激作用也降低,机体免疫功能得到恢复,T淋巴细胞上升。雷公藤甲素则能促进半胱氨酸蛋白酶-3的表达,以介导半胱氨酸蛋白酶-3途径,增加B淋巴细胞瘤-2基因的表达<sup>[13]</sup>,提高肿瘤细胞的基因损伤及凋亡能力,进一步抑制肿瘤组织增生,减少T淋巴细胞的耗竭,提高机体免疫功能。WANG等<sup>[14]</sup>研究显示,雷公藤及其提取物可上调类胡萝卜素衍生物以及血红素加氧酶-1的表达,进而提高抗肿瘤活性。关崇丽等<sup>[15]</sup>研究显示,雷公藤甲素可能通过减低PI3Kp85、p-Akt、p-mTOR蛋白和mRNA表达,抑制

PI3K-Akt-mTOR 通路,从而增加子宫内膜癌 Ishikawa 细胞 S 期和 G2/M 期比例,阻滞 Ishikawa 细胞周期,最终抑制肿瘤细胞的增殖。

既往研究<sup>[16]</sup>证明,宫颈癌的发生与肿瘤炎症微环境息息相关。本研究结果显示,雷公藤甲素治疗后,观察组患者 IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  水平均显著低于对照组,说明雷公藤甲素辅助手术治疗对宫颈癌患者炎症反应具有良好的抑制作用。腹腔镜下广泛性子宫颈切除术以及盆腔淋巴结清扫术可清除肿瘤组织,具有减少肿瘤细胞产生的抗原刺激机体炎症因子分泌的作用。雷公藤甲素可通过直接抑制 NF- $\kappa$ B 途径减少炎症因子的释放,还可通过降低磷脂酶 D 的表达抑制 c-Myc 基因的转录,降低癌细胞的增殖能力,间接降低机体炎症反应<sup>[17]</sup>。CyclinD1 为细胞有丝分裂的重要调节蛋白,为公认的原癌基因<sup>[18]</sup>,ER $\alpha$  缺失或下调则在妇科肿瘤发生中可能发挥着重要作用。本研究结果还显示,治疗后两组患者的 cyclinD1 阳性表达率均显著下降,ER $\alpha$  阳性表达率均显著升高,两组间 cyclinD1 和 ER $\alpha$  阳性表达率比较差异无统计学意义。结果说明,经过腹腔镜手术及雷公藤甲素治疗,对患者基因水平肿瘤相关因子也具有一定的调控作用,分析原因为肿瘤组织被大量清除后,病灶周围组织原癌基因表达降低,ER $\alpha$  甲基化程度降低,其具体治疗机制有待进一步研究予以证明<sup>[19-20]</sup>。

综上所述,在常规手术治疗的基础上,联用雷公藤甲素可有效改善宫颈癌患者免疫功能、降低机体炎症反应、抑制肿瘤细胞增殖并调控肿瘤相关因子的表达,对宫颈癌具有一定的治疗效果。但值得注意的是本研究为样本量较小的单中心研究,其临床应用效果及机制仍有待大样本量、多中心、长期随访研究予以验证。

## [参考文献]

- [1] CHAO X P, LI L, WU M, et al. Efficacy of different surgical approaches in the clinical and survival outcomes of patients with early-stage cervical cancer: protocol of a phase III multicentre randomised controlled trial in China[J/OL]. *BMJ Open*, 2019, 9(7): e029055[2020-01-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6677993/>. DOI:10.1136/bmjopen-2019-029055.
- [2] 毛丽梅,杜晓静,梁红霞,等. HPV 不同亚型在宫颈癌前病变及宫颈癌中的分布情况[J]. *现代肿瘤医学*, 2019(14): 2571-2574. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.14.034.
- [3] 段晶晶. 早期宫颈癌术后辅助治疗的研究进展[J]. *中国医师杂志*, 2015, 17(9): 1429-1432. DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2015.09.048.
- [4] ZHOU Y Q, LI W C, WANG M L, et al. Competitive profiling of celastrol targets in human cervical cancer HeLa cells via quantitative chemical proteomics[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 13(1): 83-91. DOI: 10.1039/c6mb00691d.
- [5] 吴婉蓉,吴寒舒,陈雨柔,等. 宫颈癌腹腔镜手术治疗进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(9): 1843-1847. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.09.035.
- [6] 王悦,王根生,国萍,等. 腹腔镜宫颈癌根治术与开腹宫颈癌根治术对早期宫颈癌患者术后性生活质量的影响[J]. *安徽医药*, 2018, 22(8): 1463-1466. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.009.
- [7] 李小燕,谢永红,杨丽. 宫颈癌患者血清微小 RNA-196a 表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2019, 59(16): 54-57. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.16.015.
- [8] 周琦,吴小华,刘继红,等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(6): 613-622. DOI:10.19538/j.fk2018060111.
- [9] 孙巍,李文涛,孙献甫. 雷公藤甲素增强三阴性乳腺癌细胞对顺铂敏感性的实验研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2019, 22(8): 589-592. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2019.08.001.
- [10] 马益民,程靖辉,朱菊盼. 基于患者为中心的介入治疗与放射治疗联合疗法在中晚期宫颈癌治疗中的效果分析[J]. *安徽医药*, 2018, 22(5): 889-893. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.026.
- [11] 盛昕玫,赵卫东,陈曦曦,等. 宫颈癌腹腔镜根治术中与术后并发症发生率及影响因素的对比研究[J]. *中国内镜杂志*, 2017, 23(1): 20-24. DOI:10.3969/j.issn.1007-1989.2017.01.004.
- [12] 陈雨柔,张蔚,吴寒舒,等. 腹腔镜与开腹手术在宫颈癌腹主动脉旁淋巴结清扫术的安全性和生存结局比较[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(10): 727-730. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2017.10.037.
- [13] 林丽媛,高丽,徐凤莲,等. 宫颈癌组织中 Bregs、IL-10 及 TGF- $\beta$  表达的相关性及其临床意义[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(5): 88-92. DOI:10.12037/YXQY.2019.05-21.
- [14] WANG J M, LI J Y, CAI H, et al. Nrf2 participates in mechanisms for reducing the toxicity and enhancing the antitumour effect of radix *Tripterygium wilfordii* to S180-bearing mice by herbal-processing technology[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 437-448. DOI: 10.1080/13880209.2019.1634106.
- [15] 关崇丽,郑婧,王惠玲. 雷公藤甲素对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞的影响[J]. *中成药*, 2019, 41(7): 1706-1710. DOI:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.07.044.
- [16] 何伟明,吴庆金,何玉清. 女性肿瘤标志物联合检测的研究现状及其临床应用前景[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(2): 192-197. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.02.015.
- [17] YANG Y, MA X L, ZHANG X H. Successful pregnancy with *Tripterygium glycoside*-induced premature ovarian insufficiency: a case report[J/OL]. *J Int Med Res*, 2019, 47(5): 2274-2279[2020-01-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567788/>. DOI: 10.1177/0300060519837834.
- [18] 张斌,王蕴非,赵飞,等. 雷公藤甲素诱导 HeLa 细胞 p53 依赖的自噬和凋亡[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2016, 43(6): 599-606. DOI:10.16476/j.pibb.2016.0060.
- [19] 张步鑫,赵献敏,成琼,等. 雷公藤甲素通过 PTEN 表达调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路抑制黑色素瘤的机制研究[J]. *中药材*, 2018, 41(2): 427-431. DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2018.02.040.
- [20] 陈将华,郑维威,姜旭东,等. 雷公藤甲素通过抑制逆转录病毒 HERV-K Np<sub>9</sub> 基因转录诱导人急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞凋亡[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(5): 702-706. DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2015.05.15.

[收稿日期] 2020-01-17

[修回日期] 2020-06-05

[本文编辑] 党瑞山