·论著·

苦参碱通过HMGB1/RAGE信号通路抑制人乳头瘤病毒阳性宫颈癌的发生和发展

冉雪梦[1],侯政瑶[2],路瑶[2],吕佳[2]
(青岛大学附属青岛市海慈医院(青岛市中医医院) 1.妇科;2.产科,山东 青岛 266033)

摘要 目的 探讨苦参碱调节HMGB1/RAGE信号通路对人乳头瘤病毒(HPV)阳性宫颈癌发生和发展的影响。**方法** 将HeLa细胞随机分为对照组、苦参碱组、pc-HMGB1组、pc-NC组、苦参碱+pc-HMGB1组。采用CCK-8法、流式细胞术分别检测细胞活力和凋亡情况;用Transwell、细胞划痕实验分别检测细胞侵袭和迁移;用体外三维培养检测细胞血管生成拟态(VM);用Western blotting检测细胞HMGB1/RAGE信号通路蛋白表达。构建HeLa移植瘤裸鼠,检测苦参碱对肿瘤生长、血管生成及HMGB1/RAGE信号通路蛋白表达的影响。**结果** 与对照组相比,苦参碱组细胞活力、侵袭数、迁移率、管腔形成数、HMGB1与RAGE蛋白表达降低,凋亡率升高($P < 0.05$);pc-HMGB1组各指标变化趋势与苦参碱组相反;裸鼠实验进一步证实了苦参碱对宫颈癌发生发展的抑制作用,而pc-HMGB1逆转了苦参碱对宫颈癌发生、发展的抑制作用。**结论** 苦参碱可通过阻止HMGB1/RAGE信号通路激活抑制HPV阳性宫颈癌的发生和发展。

关键词 苦参碱;HMGB1/RAGE;人乳头瘤病毒;宫颈癌;发生;发展
中图分类号 R285 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)02-0153-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260108.1406.004
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.02.010

Matrine inhibits the occurrence and development of human papilloma virus-positive cervical cancer by HMGB1/RAGE signaling pathway

RAN Xuemeng[1], HOU Zhengyao[2], LU Yao[2], LÜ Jia[2]
(1. Department of Gynaecology, Qingdao Hiser Hospital Affiliated of Qingdao University (Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital), Qingdao 266033, China; 2. Department of Obstetrics, Qingdao Hiser Hospital Affiliated of Qingdao University (Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital), Qingdao 266033, China)

Abstract Objective To investigate the effects of matrine on the occurrence and development of human papilloma virus (HPV)-positive cervical cancer via regulation of the HMGB1/RAGE signaling pathway. **Methods** HeLa cells were randomly divided into control, matrine, pc-HMGB1, pc-NC, and matrine+pc-HMGB1 groups. CCK-8 and flow cytometry were used to detect cell viability and apoptosis. Transwell and cell scratch assays were performed to assess cell invasion and matrine expression, respectively. Three-dimensional in vitro cultures were used to detect vascular mimicry (VM) in cells. Western blotting was used to detect the expression of HMGB1/RAGE signaling pathway proteins in the cells. We constructed HeLa xenograft nude mice and examined the effects of matrine on tumor growth, angiogenesis, and the expression of HMGB1/RAGE signaling pathway proteins. **Results** The cell viability, invasion number, matrine rate, lumen formation number, HMGB1 and RAGE protein expression in the matrine group were lower than those in the control group, and the apoptosis rate was increased ($P < 0.05$). The trend of changes in various indicators in the pc-HMGB1 group was the opposite of that in the matrine group; the nude mouse experiment further confirmed matrine's inhibitory effect on the occurrence and development of cervical cancer cells. Pc-HMGB1 reversed the inhibitory effect of matrine on the occurrence and development of cervical cancer cells. **Conclusion** Matrine inhibits the development and progression of HPV-positive cervical cancer by blocking HMGB1/RAGE signaling pathway.

Keywords matrine; HMGB1/RAGE; human papilloma virus; cervical cancer; occurrence; development

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤,发病率高且预后差。人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)感染是宫颈癌发病的主要原因,探寻可抑制HPV阳性宫颈癌进展的药物能够有效改善患者预后[1-2]。炎

基金项目: 山东省中医药科技项目(Z-2022007)
作者简介: 冉雪梦(1973-),女,主任医师,博士.
通信作者: 吕佳,E-mail:44989222@qq.com
收稿日期: 2024-10-24
网络出版时间: 2026-01-08 16:32:24

症是癌症发生发展的重要因素，而HMGB1/RAGE作为重要的炎症调控信号，在癌症治疗中发挥关键作用，抑制HMGB1/RAGE信号通路激活可发挥抗炎与抗癌双重作用[3]，下调HMGB1/RAGE信号通路蛋白表达可导致宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭能力减弱[4]，靶向HMGB1/RAGE信号通路并进行药物干预可能是宫颈癌的有效治疗手段。

苦参碱是中草药苦参的主要成分，有抗肿瘤、抗病毒的功效[5]，可通过诱导铁死亡抑制宫颈癌荷瘤小鼠肿瘤生长[6]。FAN等[7]研究表明HMGB1是苦参碱的一个作用靶标，苦参碱可抑制HMGB1信号通路传导并对结直肠癌发挥治疗作用，因此推测苦参碱可能通过抑制HMGB1/RAGE信号通路激活治疗宫颈癌。本研究以苦参碱干预人HPV阳性宫颈癌细胞系HeLa细胞及其裸鼠，旨在探讨苦参碱调节HMGB1/RAGE信号通路对HPV阳性宫颈癌发生发展的影响。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　实验动物与细胞：6周龄、体重15~18 g的SPF级BALB/c-nu雌性裸鼠购自山东艾茂达康生命科学有限公司，饲养在SPF级独立动物房内。饲养条件：温度23~26 ℃、噪声<60 dB、相对湿度50%~65%、昼夜（各12 h）节律。人HPV阳性宫颈癌HeLa细胞购自上海富衡生物科技有限公司，置于含10%胎牛血清、1%青链霉素双抗的RPMI-1640培养基中，于饱和湿度、37 ℃、5%CO_2的条件下培养。本研究经青岛市中医医院实验动物伦理委员会批准［（2024）伦审第（25）号］。

1.1.2　主要试剂与材料：苦参碱（中国食品药品检定研究院），pc-NC（空载质粒）、pc-HMGB1（HMGB1过表达质粒，上海汉恒生物科技有限公司），MTT检测试剂盒、驴抗兔HRP二抗、结晶紫染液、Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒、兔抗人Anti-CD31、HMGB1、GAPDH、RAGE一抗（英国abcam公司），兔/小鼠一抗免疫组织化学试剂盒（上海纪宁实业有限公司）。

1.1.3　主要仪器：全波长酶标仪（美国Molecular Devices公司）；显微镜（新乡市维克科教仪器有限公司）；流式细胞仪（德国Partec公司）；全自动病理石蜡切片机（深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司）；双板夹芯式垂直电泳仪、半干式碳板转印电泳仪、双稳定时电泳仪电源（北京六一生物科技有限公司）。

1.2　方法

1.2.1　MTT实验筛选苦参碱浓度：将HeLa细胞解冻、复苏后传代培养，取第3代细胞接种于96孔板，以0、1、2.5、5、10 mmol/L苦参碱干预24 h[8]，以0.5 mg/mL MTT工作液孵育2 h，加入二甲基亚砜溶解结晶物，用酶标仪测量各组细胞光密度（optical density，OD）值。

1.2.2　细胞分组：取第3代细胞接种于24孔板，随机分为对照组、苦参碱组、pc-HMGB1组、pc-NC组、苦参碱+pc-HMGB1组，对照组细胞正常培养不干预，苦参碱组细胞以5 mmol/L苦参碱干预，pc-HMGB1组、pc-NC组细胞分别转染pc-HMGB1、pc-NC质粒，苦参碱+pc-HMGB1组细胞以5 mmol/L苦参碱干预的同时转染pc-HMGB1质粒，各组均干预24 h。

1.2.3　细胞活力及凋亡检测：

1.2.3.1　MTT实验　取第3代细胞，以1×10^4/孔的密度接种于96孔板中，培养24 h，按照1.2.2中的细胞干预方法进行分组干预，24 h后用MTT法测定各组细胞活力。

1.2.3.2　流式细胞术　将各组细胞用PBS洗涤后制成5×10^6/mL的单细胞悬液，取1 mL用FITC、PI染色后洗涤，用流式细胞仪测定各组细胞凋亡率。

1.2.4　细胞侵袭与迁移检测：用PBS洗涤各组细胞，用无血清RPMI-1640培养基制成5×10^5/mL的单细胞悬液备用。

1.2.4.1　Transwell实验　取24孔Transwell板用基质胶进行包被，洗涤后取上述各组细胞悬液各1 mL接种于上层小室，向下层小室加入含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基，24 h取下层小室内细胞进行洗涤、固定、结晶紫染色处理后，在显微镜下观察、拍照、计数细胞。

1.2.4.2　细胞划痕实验　取上述各组HeLa细胞悬液各1 mL接种于24孔培养板，在每个细胞孔中央划线，清除划痕内细胞后镜下拍照、定量划痕面积，培养24 h后再次显微镜下拍照、定量划痕面积，计算各组细胞迁移率。

1.2.5　体外三维培养检测细胞生成拟态（vascular mimicry，VM）：取基质胶加入24孔培养板（200 μL/孔），37 ℃下固化后接种各组细胞，接种密度为5×10^5/mL，

培养24 h后显微镜下拍照、定量VM管腔形成数。

1.2.6　Western blotting检测细胞HMGB1/RAGE信号通路蛋白表达：提取各组HeLa细胞总蛋白，煮沸变性后每组取20 μg上样，电泳、半干转、封闭，4 ℃孵育兔抗人Anti-HMGB1、GAPDH、RAGE一抗过夜，室温孵育二抗2 h，显色、拍照、定量灰度值后计算各组蛋白相对表达量。

1.2.7　构建Hela移植瘤裸鼠及分组干预：取第3代HeLa细胞，用PBS洗涤后制成单细胞悬液，于裸鼠右腋皮下接种1×10^6个HeLa细胞（0.2 mL细胞悬液）[8]，7 d后裸鼠均成瘤，随机分为空白对照组、苦参碱干预组、过表达HMGB1组、阴性对照组、苦参碱+过表达HMGB1组，每组6只裸鼠，苦参碱干预组裸鼠以50 mg/kg苦参碱干预[8]，过表达HMGB1组、阴性对照组裸鼠分别以pc-NC、pc-HMGB1质粒干预，苦参碱+过表达HMGB1组裸鼠以50 mg/kg苦参碱与pc-HMGB1质粒联合干预，苦参碱与质粒均溶于生理盐水，苦参碱进行腹膜内注射，质粒进行静脉注射，空白对照组裸鼠用等剂量生理盐水替代进行腹膜内与静脉注射，隔天注射1次，共注射7次。

1.2.8　检测各组裸鼠肿瘤生长情况并用免疫组织化学染色CD31检测裸鼠肿瘤血管生成：测量裸鼠肿瘤长度和宽度，分别记为L和W，肿瘤体积=$L\times W^2/2$。首次干预记为0 d，于3、6、9、12、15、18、21 d分别测量1次。以颈椎脱位法处死裸鼠，切除肿瘤并取200 mg提取总蛋白，–80 ℃保存以备蛋白检测；剩余肿瘤组织进行洗涤、固定、透明、包埋、切片处理，取无破损切片脱蜡水化后清除其内源性过氧化氢酶，封闭后4 ℃孵育兔抗人Anti-CD31一抗过夜，按免疫组织化学试剂盒说明指导行免疫组织化学染色，洗片后镜下拍照、定量CD31阳性率。

1.2.9　Western blotting检测裸鼠肿瘤HMGB1/RAGE信号通路蛋白表达：取1.2.8中的肿瘤蛋白样本，采用Western blotting检测肿瘤HMGB1/RAGE信号通路的蛋白表达。

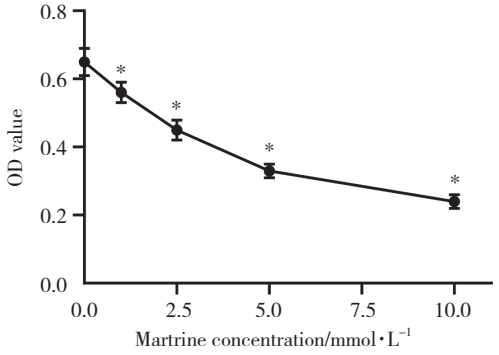
1.3　统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析，数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，事后两两进一步比较采用LSD-t检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　苦参碱作用浓度确定

1、2.5、5、10 mmol/L苦参碱均能降低HeLa细胞活力，对其增殖起到抑制作用。本研究体外细胞实验选择接近半数抑制浓度（5.83 mmol/L）的5 mmol/L苦参碱处理HeLa细胞。见图1。



*$P<0.05$ vs. 0 mmol/L matrine.

图1　不同浓度苦参碱对细胞活力的影响

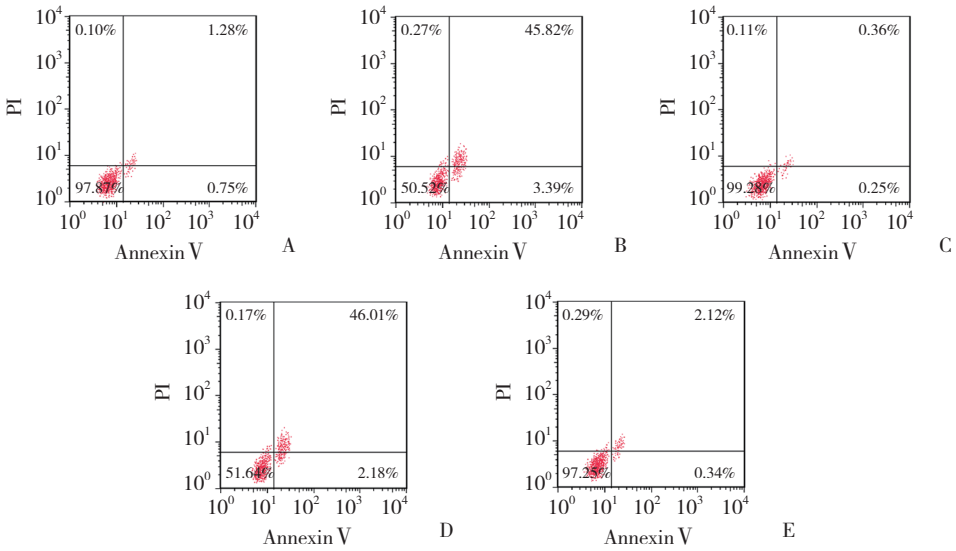
Fig.1　Effect of different matrine concentrations on cell viability

2.2　苦参碱对细胞活力、凋亡、侵袭、迁移与血管形成的影响

与对照组相比，苦参碱组细胞活力、侵袭数、迁移率、管腔形成数、HMGB1与RAGE蛋白表达降低，凋亡率升高（P均<0.05）；pc-HMGB1组细胞活力、侵袭数、迁移率、管腔形成数、HMGB1与RAGE蛋白表达升高，凋亡率降低（P均<0.05）；pc-NC组各指标无明显变化（$P>0.05$）。与苦参碱组相比，苦参碱+pc-HMGB1组细胞活力、侵袭数、迁移率、管腔形成数、HMGB1与RAGE蛋白表达升高，凋亡率降低（P均<0.05）。见图2~6、表1。

2.3　苦参碱对裸鼠肿瘤生长、血管生成及HMGB1/RAGE信号通路蛋白表达的影响

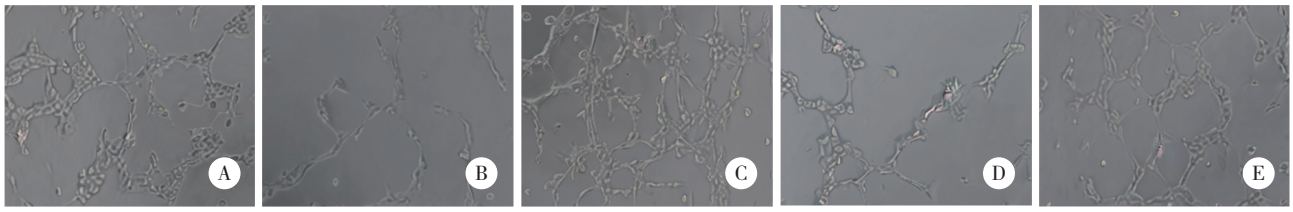
与空白对照组相比，苦参碱干预组21 d肿瘤体积、CD31阳性率、HMGB1与RAGE蛋白表达降低（$P<0.05$），过表达HMGB1组21 d肿瘤体积、CD31阳性率、HMGB1与RAGE蛋白表达升高（$P<0.05$），阴性对照组各指标无明显变化（$P>0.05$）；与苦参碱组相比，苦参碱+过表达HMGB1组21 d肿瘤体积、CD31阳性率、HMGB1与RAGE蛋白表达升高（$P<0.05$）。见图7~9、表2。



A, control group; B, matrine group; C, pc-HMGB1 group; D, pc-NC group; E, matrine+pc-HMGB1 group.

图2　流式细胞术检测各组细胞凋亡

Fig.2　Flow cytometry assay for detecting cell apoptosis in each group



A, control group; B, matrine group; C, pc-HMGB1 group; D, pc-NC group; E, matrine+pc-HMGB1 group.

图3　体外三维培养检测各组细胞VM　×200

Fig.3　In vitro three-dimensional culture for detecting cell VM in each group　×200

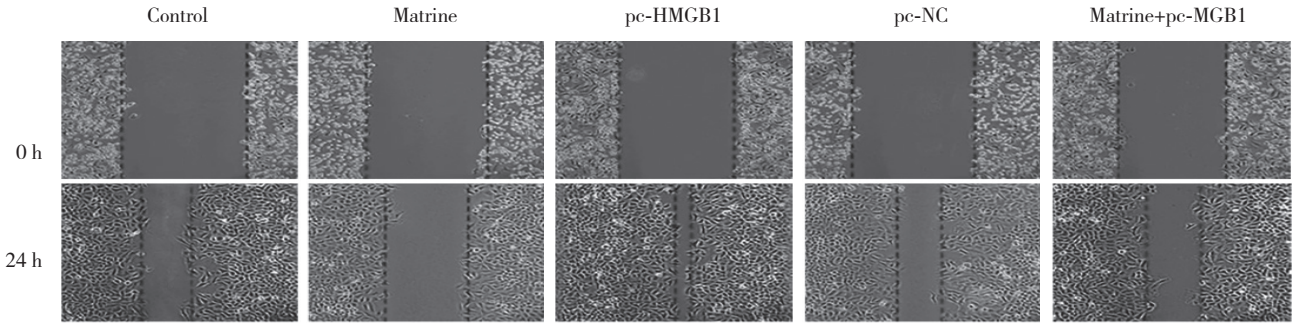
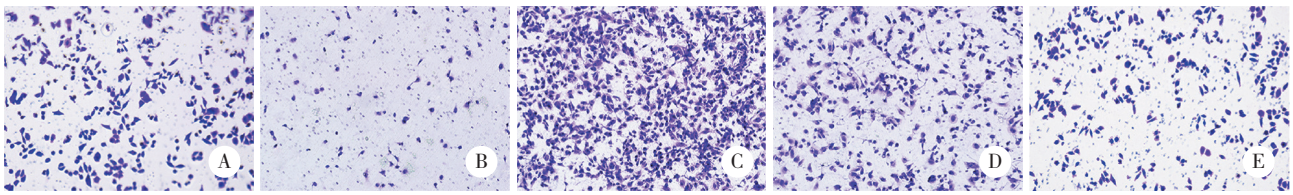


图4　细胞划痕实验检测各组细胞迁移　×200

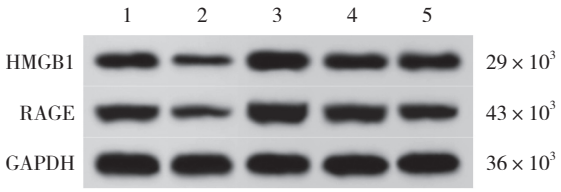
Fig.4　Cell scratch assay for detecting cell migration in each group　×200



A, control group; B, matrine group; C, pc-HMGB1 group; D, pc-NC group; E, matrine+pc-HMGB1 group.

图5　Transwell实验检测各组细胞侵袭　×200

Fig.5　Transwell assay to detect cell invasion in each group　×200



1,control group;2,matrine group;3,pc-HMGB1 group;4,pc-NC group;5,matrine+pc-HMGB1 group.

图6　Western blotting检测各组细胞HMGB1/RAGE信号通路蛋白表达

Fig.6　Western blotting of HMGB1/RAGE signaling pathway protein expression in each cell group

3　讨论

苦参碱具有广泛的抗癌活性,在癌症的治疗中受到越来越多的重视。苦参碱可通过抑制癌细胞生长、降低其侵袭力对乳腺癌发挥抗肿瘤作用[9-10],ZHANG等[8]研究显示苦参碱可通过诱导自噬抑制宫颈癌细胞的体内外增殖。本研究以人阳性宫颈癌HeLa细胞为研究对象,发现苦参碱可降低其细胞活力、侵袭数、迁移率、管腔形成数并升高其凋亡率,表明苦参碱可抑制HPV阳性宫颈癌细胞的体外增殖、侵袭、迁移与血管形成;以苦参碱干预HeLa裸鼠可减少肿瘤体积并降低CD31阳性率,表明苦参碱可抑制HPV阳性宫颈癌细胞的体内生长及血管形成,提示苦参碱可抑制HPV阳性宫颈癌的发生发展。

表1　各组细胞活力、凋亡率、侵袭数、迁移率、管腔形成数、HMGB1与RAGE蛋白表达

Tab.1　The cell viability, apoptosis rate, invasion number, migration rate, lumen formation number, HMGB1, and RAGE protein expression in cells from each group

Group	OD value	Apoptosis rate (%)	Number of invasions	Migration rate (%)	Number of lumens formed	HMGB1	RAGE
Control group	0.63 ± 0.07	2.06 ± 0.63	291.50 ± 27.67	62.15 ± 4.83	24.50 ± 2.32	0.52 ± 0.05	0.46 ± 0.04
Matrine group	0.34 ± 0.04[1)]	48.35 ± 1.74[1)]	87.50 ± 15.83[1)]	27.30 ± 2.72[1)]	8.33 ± 0.96[1)]	0.11 ± 0.02[1)]	0.09 ± 0.01[1)]
pc-HMGB1 group	0.98 ± 0.10[1)]	0.61 ± 0.20[1)]	403.17 ± 32.54[1)]	95.84 ± 3.95[1)]	39.83 ± 2.74[1)]	0.93 ± 0.09[1)]	0.84 ± 0.07[1)]
pc-NC group	0.64 ± 0.08	47.69 ± 1.52	296.00 ± 25.42	63.01 ± 4.64	8.50 ± 1.07	0.53 ± 0.06	0.47 ± 0.05
Matrine+pc-HMGB1 group	0.60 ± 0.09[2)]	2.70 ± 0.81[2)]	272.50 ± 20.98[2)]	57.96 ± 4.34[2)]	22.50 ± 3.01[2)]	0.50 ± 0.07[2)]	0.45 ± 0.06[2)]

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. matrine group. $n = 6$.

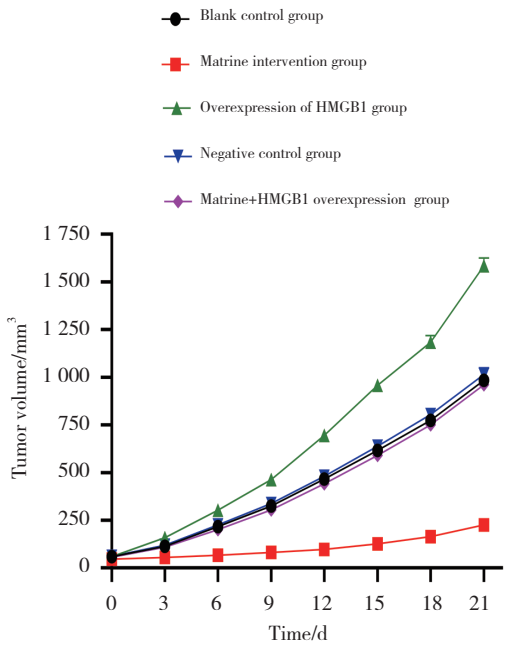
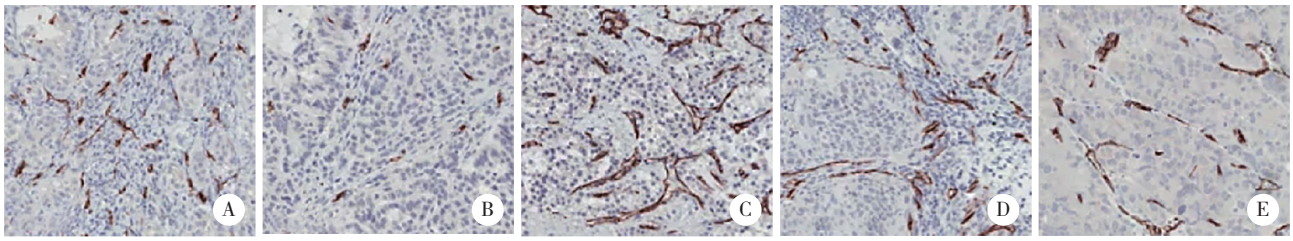


图7　各组裸鼠肿瘤生长情况

Fig.7　Tumor growth status of nude mice in each group

HMGB1/RAGE信号通路的激活可诱发炎症并导致多种肿瘤,是肿瘤发生发展的关键因素[11-12]。阻止HMGB1/RAGE信号通路传导可促进胰腺导管腺癌细胞凋亡[13],还可降低乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力[14]。本研究结果显示,用苦参碱干预HeLa细胞及其裸鼠,可导致细胞与裸鼠肿瘤HMGB1和RAGE蛋白表达降低,提示HMGB1/RAGE信号通路参与介导苦参碱对HPV阳性宫颈癌发生发展的抑制作用;用苦参碱干预HeLa细胞与其移植瘤裸鼠的同时使用pc-HMGB1质粒上调HMGB1表达,可减弱苦参碱单独干预对HPV阳性宫颈癌细胞体内外增殖、血管生成的抑制作用,削弱其对HPV阳性宫颈癌细胞体外侵袭、迁移的抑制作用,最终逆转其对HPV阳性宫颈癌发生发展的抑制作用,提示苦参碱通过下调HMGB1抑制HPV阳性宫颈癌的发生发展。



A, blank control group; B, matrine intervention group; C, overexpression of HMGB1 group; D, negative control group; E, matrine+HMGB1 overexpression group.

图8　CD31免疫组织化学染色检测各组裸鼠肿瘤血管生成　×200

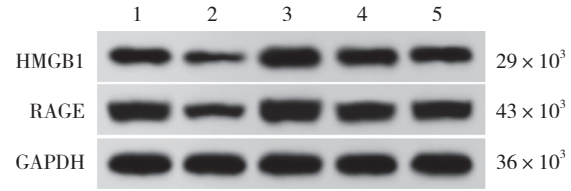
Fig.8　Immunohistochemical staining of CD31 to detect tumor angiogenesis in nude mice of each group　×200

表2　各组裸鼠21 d肿瘤体积、CD31阳性率、HMGB1与RAGE蛋白表达

Tab.2　The 21-day tumor volume, CD31 positive rate, and HMGB1 and RAGE protein expression in nude mice in each group

Group	21 d tumor volume (mm^3)	CD31 positive rate (%)	HMGB1	RAGE
Blank control	983.72 ± 33.16	46.12 ± 2.32	0.58 ± 0.10	0.63 ± 0.11
Matrine intervention	225.03 ± 16.58[1)]	12.43 ± 1.85[1)]	0.17 ± 0.04[1)]	0.21 ± 0.06[1)]
Overexpression of HMGB1	1 585.03 ± 40.13[1)]	79.86 ± 3.14[1)]	0.99 ± 0.12[1)]	1.06 ± 0.14[1)]
Negative control	1 013.70 ± 35.12	47.30 ± 2.71	0.59 ± 0.09	0.64 ± 0.10
Matrine+HMGB1 overexpression	960.72 ± 35.10[2)]	43.59 ± 2.93[2)]	0.56 ± 0.08[2)]	0.61 ± 0.13[2)]

1) $P < 0.05$ vs. blank control group; 2) $P < 0.05$ vs. matrine intervention group. $n = 6$.



1, blank control group; 2, matrine intervention group; 3, HMGB1 overexpression group; 4, negative control group; 5, matrine+ HMGB1 overexpression group.

图9　Western blotting检测各组裸鼠肿瘤HMGB1/RAGE信号通路蛋白表达

Fig.9　HMGB1/RAGE signaling pathway protein expression in tumors of nude mice in each group by Western blotting

综上所述，苦参碱可抑制HPV阳性宫颈癌细胞体内外生长与血管生成，降低其体外侵袭与迁移活力，最终抑制HPV阳性宫颈癌的发生发展，阻断HMGB1/RAGE信号途径激活可能是苦参碱发挥上述抗癌功效的药理机制。本研究进一步证实了苦参碱对宫颈癌的治疗潜力，并初步探寻了其药理机制，有助于其在宫颈癌临床治疗中的合理应用与推广。

参考文献：

[1] INTURRISI F, DE SANJOSÉ S, DESAI KT, et al. A rapid HPV typing assay to support global cervical cancer screening and risk-based management: a cross-sectional study [J]. Int J Cancer, 2024, 154(2): 241-250. DOI: 10.1002/ijc.34698.

[2] 张华，努尔比亚·依比布拉，路鹏霏，等. CXCL8在宫颈癌组织中的表达及临床意义 [J]. 中国医科大学学报，2025，54(10)：914-918. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.10.009.

[3] TANUMA SI, OYAMA T, OKAZAWA M, et al. A dual anti-inflammatory and anti-proliferative 3-styrylchromone derivative synergistically enhances the anti-cancer effects of DNA-damaging agents on colon cancer cells by targeting HMGB1-RAGE-ERK1/2 signaling [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3426. DOI: 10.3390/ijms23073426.

[4] JIA ZY, JIANG L, WANG HH, et al. miR-218 restrains proliferation of cervical cancer cells via targeted regulation of HMGB1/RAGE pathway [J]. J BUON, 2020, 25(6): 2683-2689.

[5] ZHU YD, NING ZP, LI XM, et al. Machine learning algorithms identify target genes and the molecular mechanism of matrine against diffuse large B-cell lymphoma [J]. Curr Comput Aided Drug Des, 2024, 20(6): 847-859. DOI: 10.2174/1573409920666230821102806.

[6] JIN JQ, FAN ZF, LONG YL, et al. Matrine induces ferroptosis in cervical cancer through activation of piezo1 channel [J]. Phytomedicine, 2024, 122: 155165. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155165.

[7] FAN HZ, JIANG CY, ZHONG BY, et al. Matrine ameliorates colorectal cancer in rats via inhibition of HMGB1 signaling and downregulation of IL-6, TNF-α, and HMGB1 [J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 5408324. DOI: 10.1155/2018/5408324.

[8] ZHANG F, ZHANG H, QIAN WJ, et al. Matrine exerts antitumor activity in cervical cancer by protective autophagy via the Akt/mTOR pathway in vitro and in vivo [J]. Oncol Lett, 2022, 23(4): 110. DOI: 10.3892/ol.2022.13230.

（下转第163页）

术前后干眼的检查与治疗，通过更精细的围手术期管理以提升患者的主观感受与视觉质量，减轻术后不适症状，缩短恢复周期，进一步优化ICL植入术的整体疗效和安全性。

参考文献：

[1] ZHANG H，DENG YP，MA K，et al. Analysis on the changes of objective indicators of dry eye after implantable collamer lens (ICL) implantation surgery [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol，2024，262 (7)：2321-2328. DOI：10.1007/s00417-024-06380-6.

[2] CHEN HT，FENG XY，NIU GZ，et al. Evaluation of dry eye after implantable collamer lens surgery [J]. Ophthalmic Res，2021，64 (3)：356-362. DOI：10.1159/000511197.

[3] AKPEK EK. Cornea classic：Bron，Evans，and Smith，"grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests" (2003) [J]. Cornea，2024，43 (8)：933-935. DOI：10.1097/ico.0000000000003411.

[4] 亚洲干眼协会中国分会，海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组，中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组，等. 中国睑板腺功能障碍专家共识：定义和分类(2023年) [J]. 中华眼科杂志，2023，59 (4)：256-261. DOI：10.3760/cma.j.cn112142-20230114-00023.

[5] DUTTA D，KIM J，SARKES M，et al. The repeatability of subjective and objective tear ferning assessment and its association with lipid layer thickness，non-invasive tear break-up time and comfort [J]. Cont Lens Anterior Eye，2019，42 (4)：420-427. DOI：10.1016/j.clae.2019.04.003.

[6] 杨静，杨军，陈海波，等. 翼状胬肉切除联合不同部位角膜缘干细胞移植术对泪膜的影响 [J]. 中国医科大学学报，2022，51 (2)：151-154. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2022.02.012.

[7] 张巡. 不同屈光手术对眼表及睑板腺功能的影响 [D]. 遵义：遵义医科大学，2019.

[8] 金子群，纪海峰，张明杰，等. 眼表病理生理改变在干眼中的研究进展 [J]. 国际眼科杂志，2022，22 (1)：83-86. DOI：10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.17.

[9] 缪娜，邓应平，张小兰，等. 有晶状体眼后房型人工晶状体植入术后患者干眼情况 [J]. 国际眼科杂志，2021，21 (8)：1457-1460. DOI：10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.29.

[10] 孙蕊，刘文韬，吕勇，等. 有晶状体眼后房型人工晶状体植入术后与SMILE术后早期干眼情况分析 [J]. 中华眼外伤职业眼病杂志，2021，43 (6)：417-422. DOI：10.3760/cma.j.cn116022-20201205-00462.

[11] 胡金格. SMILE、FS-LASIK及ICL植入术对高度近视患者眼表的影响 [D]. 郑州：郑州大学，2023. DOI：10.27466/d.cnki.gzzdu.2023.001867.

[12] ROSZKOWSKA AM，LICITRA C，TUMMINELLO G，et al. Corneal nerves in diabetes：the role of the in vivo corneal confocal microscopy of the subbasal nerve plexus in the assessment of peripheral small fiber neuropathy [J]. Surv Ophthalmol，2021，66 (3)：493-513. DOI：10.1016/j.survophthal.2020.09.003.

[13] RUBIN M，RAO SN. Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis [J]. J Ocul Pharmacol Ther，2006，22 (1)：47-53. DOI：10.1089/jop.2006.22.47.

（编辑　王又冬）

（上接第158页）

[9] FENG ZJ，SUN N，NOOR F，et al. Matrine targets BTF3 to inhibit the growth of canine mammary tumor cells [J]. Int J Mol Sci，2023，25 (1)：540. DOI：10.3390/ijms25010540.

[10] GUO QS，YU Y，TANG WF，et al. Matrine exerts an anti-tumor effect via regulating HN1 in triple breast cancer both in vitro and in vivo [J]. Chem Biol Drug Des，2023，102 (6)：1469-1477. DOI：10.1111/cbdd.14338.

[11] SEKI H，KITABATAKE K，TANUMA SI，et al. Involvement of RAGE in radiation-induced acquisition of malignant phenotypes in human glioblastoma cells [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj，2024，1868 (9)：130650. DOI：10.1016/j.bbagen.2024.130650.

[12] YOU LF，CUI HY，ZHAO F，et al. Inhibition of HMGB1/RAGE axis suppressed the lipopolysaccharide (LPS) -induced vicious transformation of cervical epithelial cells [J]. Bioengineered，2021，12 (1)：4995-5003. DOI：10.1080/21655979.2021.1957750.

[13] CHEN SY，HSU YH，WANG SY，et al. Lucidone inhibits autophagy and MDR1 via HMGB1/RAGE/PI3K/Akt signaling pathway in pancreatic cancer cells [J]. Phytother Res，2022，36 (4)：1664-1677. DOI：10.1002/ptr.7385.

[14] AMORNSUPAK K，THONGCHOT S，THINYAKUL C，et al. HMGB1 mediates invasion and PD-L1 expression through RAGE-PI3K/AKT signaling pathway in MDA-MB-231 breast cancer cells [J]. BMC Cancer，2022，22 (1)：578. DOI：10.1186/s12885-022-09675-1.

（编辑　于　溪）