·论著·

流行性腮腺炎中CD8⁺T细胞通过颗粒酶B介导白细胞介素-18成熟释放的机制

王双双，高毅，李敏，李立芳，赵霞，江丹
（河北省中医院口腔科，石家庄 050011）

摘要 **目的** 探讨流行性腮腺炎中CD8⁺T细胞（CTL）通过颗粒酶B（GzmB）介导白细胞介素-18（IL-18）成熟释放的分子机制。**方法** 体外共培养CTL与腮腺炎病毒感染的腮腺上皮细胞，检测细胞活力、细胞凋亡和炎症因子水平；建立流行性腮腺炎小鼠模型，进行CTL敲低和GzmB抑制剂干预，采用酶联免疫吸附试验、实时定量PCR、HE染色和免疫组织化学染色分析炎症因子水平、基因表达和组织病理变化。**结果** CTL共培养显著促进病毒感染细胞凋亡，降低细胞活力（$P < 0.05$）。流行性腮腺炎小鼠模型中，CTL敲低或GzmB抑制后，血清中pro-IL-18、IL-18、γ干扰素和肿瘤坏死因子α水平显著降低（$P < 0.05$），腮腺组织中*CD8*、*GzmB*、*IL-18*基因表达下调，病理损伤减轻（$P < 0.05$）。免疫组织化学染色显示，CTL敲低或GzmB抑制后，CD8、GzmB和IL-18表达下调。**结论** CTL通过GzmB介导IL-18成熟释放，在流行性腮腺炎中发挥抗病毒和促炎症损伤的双重作用，靶向该通路可为治疗提供新策略。

关键词 流行性腮腺炎；CD8⁺T细胞；颗粒酶B；白细胞介素-18；炎症机制
中图分类号 R392.12 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）08-0754-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260716.1731.024
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.08.013

Mechanism of CD8⁺T cells mediating interleukin-18 maturation and release via granzyme B in mumps

WANG Shuangshuang，GAO Yi，LI Min，LI Lifang，ZHAO Xia，JIANG Dan
（Department of Stomatology，Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine，Shijiazhuang 050011，China）

Abstract **Objective** To investigate the molecular mechanism through which CD8⁺T cells（CTL）mediate the maturation and release of interleukin-18（IL-18）via granzyme B（GzmB）in mumps. **Methods** CTL were co-cultured in vitro with mumps virus-infected human parotid epithelial cells to assess cell viability，apoptosis，and inflammatory cytokine levels. A mumps model was established in C57BL/6 mice，with interventions including CTL knockdown and GzmB inhibition. Enzyme-linked immunosorbent assay，real-time quantitative PCR，hematoxylin and eosin staining，and immunohistochemical staining were used to analyze inflammatory cytokine levels，gene expression，and histopathological changes. **Results** CTL co-culture significantly enhanced apoptosis in virus-infected cells and reduced cell viability（$P < 0.05$）. In the mice model，CTL knockdown or GzmB inhibition markedly reduced serum levels of pro-IL-18，IL-18，interferon-γ，and tumor necrosis factor α（$P < 0.05$）. *CD8*，*GzmB*，and *IL-18* gene expression in parotid gland tissue was downregulated，with reduced pathological damage（$P < 0.05$）. Immunohistochemical staining results showed that the expression of CD8，GzmB，and IL-18 was downregulated after CTL knockdown or GzmB inhibition. **Conclusion** CTL mediates IL-18 maturation and release via GzmB，playing a dual role in antiviral defense and proinflammatory injury during mumps. Overall，targeting this pathway provides novel therapeutic strategies.

Keywords mumps；CD8⁺T cell；granzyme B；interleukin-18；inflammatory mechanism

流行性腮腺炎是由腮腺炎病毒引起的急性呼吸道传染病，主要通过飞沫传播，常见于儿童和青少年，典型症状包括腮腺肿大、疼痛和发热。该病可引发睾丸炎、卵巢炎、脑膜炎等严重并发症，威胁生殖、神经和消化系统功能[1]。CD8⁺T细胞也被称为细胞毒性T淋巴细胞（cytotoxic T lymphocyte，CTL），是抗病毒免疫的核心执行者。病毒入侵后，CTL被激活并分化为效应细胞，通过释放穿孔素在靶细胞膜形成孔道，递送颗粒酶B（granzyme B，GzmB）至感染细胞内。GzmB激活caspase级联反应，诱导感染细胞凋亡，从而阻断病毒复制，GzmB缺失会导致病毒载

基金项目：河北中医药管理局科研计划（2025244）
作者简介：王双双（1986-），女，副主任医师，本科.
通信作者：江丹，E-mail：13630828202@163.com
收稿日期：2025-07-19
网络出版时间：2026-07-17 14:33:46

量激增和炎症恶化。研究[2-3]证实，GzmB具有不可或缺的抗病毒作用。白细胞介素（interleukin，IL）-18作为促炎性细胞因子，以酶切激活形式促进γ干扰素（interferon-γ，IFN-γ）分泌，增强T细胞和自然杀伤细胞的免疫应答[4]。

尽管目前流行性腮腺炎的研究取得了一定进展，但CTL、GzmB与IL-18间的相互作用机制以及它们在流行性腮腺炎中的具体调控网络仍有待深入探索。本研究旨在深入揭示在流行性腮腺炎中CTL通过GzmB介导IL-18成熟释放的分子机制，明确CTL、GzmB与IL-18在流行性腮腺炎中的相互作用，以及这种相互作用对炎症进程和免疫反应的影响，通过揭示流行性腮腺炎的发病机制，为开发新的治疗策略提供理论依据。

1　材料与方法

1.1　材料

人腮腺上皮细胞系HPaEpiC，购自美国ScienCell公司。腮腺炎病毒S79株，购自美国典型培养物保藏中心。6~8周龄的雌性C57BL/6小鼠，购自北京维通利华实验动物技术有限公司。GzmB抑制剂AC-IEPD-CHO，购自美国Selleck Chemicals LLC公司；抗人CD8抗体，购自美国BioLegend公司；GzmB抗体，购自英国abcam公司；pro-IL-18抗体和pro-IL-18酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒，购自美国Invitrogen公司；IL-18抗体和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）ELISA试剂盒，购自美国R&D Systems公司；兔抗鼠IgG二抗，购自美国Jackson免疫研究实验室；CCK-8试剂盒，购自日本Dojindo公司；Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒，购自美国BD Biosciences公司；IL-18 ELISA试剂盒和IFN-γ ELISA试剂盒，购自上海烜雅生物科技有限公司；逆转录试剂盒和SYBR Green PCR Master Mix，购自日本TaKaRa公司。

1.2　细胞实验

1.2.1　细胞培养和病毒感染模型构建：将HPaEpiC细胞在含10%胎牛血清和双抗的RPMI 1640培养基中培养至对数期，接种S79株病毒，感染复数为1，孵育1 h，建立感染模型。将细胞分为对照组（Control组）、病毒感染组（Model组，接种S79株病毒的HPaEpiC细胞）和CTL共培养组（CTL+S79组，活化的CTL与接种S79株病毒的HPaEpiC细胞共培养）。

1.2.2　CTL分选和共培养实验：从健康人外周血中分离外周血单核细胞，采用密度梯度离心联合CD8磁珠分选高纯度CTL，在含IL-2（50 U/mL）的培养基中活化。活化的CTL与接种S79株病毒的HPaEpiC细胞按5 ∶ 1比例共培养。

1.2.3　CCK-8法：将细胞以5×10^3/孔的密度接种于96孔板，按照CCK-8试剂盒说明书操作。分别在Model组HPaEpiC细胞感染病毒后或CTL+S79组CTL与感染病毒的HPaEpiC细胞共培养后12、24和48 h检测细胞活力。每孔加入10 μL CCK-8溶液，37 ℃孵育40 min后，用酶标仪测定450 nm处吸光度值，计算细胞活力。

1.2.4　细胞凋亡检测：收集细胞，PBS洗涤后，加入500 μL结合缓冲液重悬。分别加入5 μL Annexin V-FITC和5 μL PI染色液，避光孵育15 min，采用流式细胞仪检测早期凋亡和晚期凋亡细胞比例。

1.3　动物实验

1.3.1　流行性腮腺炎小鼠模型建立和免疫干预：将C57BL/6小鼠随机分为正常对照组、流行性腮腺炎模型组（简称模型组）、CTL敲低组（CTL-KD组）和GzmB抑制剂处理组（AC-IEPD-CHO组），每组10只。正常对照组小鼠经鼻腔接种等量的PBS。模型组小鼠经鼻腔接种S79株病毒（1×10^5 PFU）。CTL-KD组小鼠在接种S79株病毒（1×10^5 PFU）前腹腔注射抗CD8抗体（200 μg/只），连续注射3 d。AC-IEPD-CHO组小鼠在接种S79株病毒（1×10^5 PFU）前30 min腹腔注射AC-IEPD-CHO（50 mg/kg）。第7天和第14天时，每组随机选取5只小鼠，采集血液、腮腺组织样本。

1.3.2　ELISA：用捕获抗体包被96孔板，4 ℃过夜。PBST洗涤，5%牛血清白蛋白37 ℃孵育1 h，洗涤后加入小鼠血清，每个样品设3个复孔，37 ℃孵育1 h。洗涤后加入生物素标记检测抗体，37 ℃孵育1 h。再次洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素，37 ℃孵育30 min。加TMB底物显色，测定450 nm处吸光度值，根据标准曲线计算IL-18、pro-IL-18、IFN-γ、IFN-α水平。

1.3.3　实时定量PCR：提取小鼠腮腺组织总RNA，逆转录为cDNA。以cDNA为模板，使用SYBRGreen PCR Master Mix进行实时定量PCR。反应条件：95 ℃预

变性30 s，然后95 ℃变性5 s，60 ℃退火延伸30 s，共40个循环。以*GAPDH*作为内参基因，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目的基因的相对表达量。引物序列：*CD8*，正向5'-CAGCGTCTACCTGCTGAAGA-3'，反向5'-TGTGGTCTGGGTAGTCGTCT-3'；*GzmB*，正向5'-GGAGCTGAAGGTGTTCTGGA-3'，反向5'-CTCTTCCTGCTCGTGTCCAC-3'；*IL-18*，正向5'-GAGAAGATGCCAGCAAGACA-3'，反向5'-GCTGCTGCTGCTGATGTTCT-3'；*GAPDH*，正向5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3'；反向5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3'。

1.3.4　HE染色：取小鼠腮腺组织，4%多聚甲醛固定，石蜡包埋后切片。进行HE染色，显微镜下观察组织形态、炎症细胞浸润和组织损伤情况。

1.3.5　免疫组织化学：取小鼠腮腺组织，4%多聚甲醛固定，包埋，石蜡切片脱蜡水化后，进行抗原修复。加入3% H_2O_2阻断内源性过氧化物酶，5%牛血清白蛋白封闭。分别加入抗CD8、抗GzmB、抗IL-18一抗，4 ℃过夜。次日，加入HRP标记的二抗，室温孵育1 h，DAB显色，苏木素复染，封片后显微镜下观察阳性表达情况。

1.4　统计学分析

采用GraphPad Prism 8.0软件进行数据分析。计量资料用$\bar{x} \pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两分析采用Tukey事后多重比较。$P < 0.05$为差异有统计学意义，

2　结果

2.1　CTL共培养抑制细胞增殖

随着共培养时间的延长，Model组和CTL+S79组细胞活力明显下降，2组中24 h和48 h细胞活力明显低于12 h（$P < 0.05$），48 h明显低于24 h（$P < 0.05$）。同一时点3组比较，Model组和CTL+S79组细胞活力明显低于Control组（$P < 0.05$），CTL+S79组明显低于Model组（$P < 0.05$）。见表1。

表1　各组细胞活力的比较（%）

Tab.1　Comparison of cell viability in each group (%)

Group	12 h	24 h	48 h
Control	100.00 ± 0.89	100.00 ± 0.73	98.63 ± 1.39
Model	91.24 ± 2.67[1)]	71.65 ± 2.42[1),3)]	57.66 ± 2.50[1),3),4)]
CTL+S79	78.63 ± 1.39[1),2)]	47.66 ± 2.50[1),2),3)]	32.17 ± 3.20[1),2),3),4)]

1) $P < 0.05$ vs. control group at the same time point; 2) $P < 0.05$ vs. model group at the same time point; 3) $P < 0.05$ vs. 12 h within group; 4) $P < 0.05$ vs. 24 h within group.

2.2　CTL共培养促进细胞凋亡

流式细胞术检测结果显示，Model组细胞早期凋亡率为（10.60 ± 2.52）%，晚期凋亡率为（12.99 ± 1.84）%；CTL+S79组细胞早期凋亡率升至（12.50 ± 3.20）%，晚期凋亡率升至（20.44 ± 2.61）%，均明显高于Model组（$P < 0.05$）。见图1。

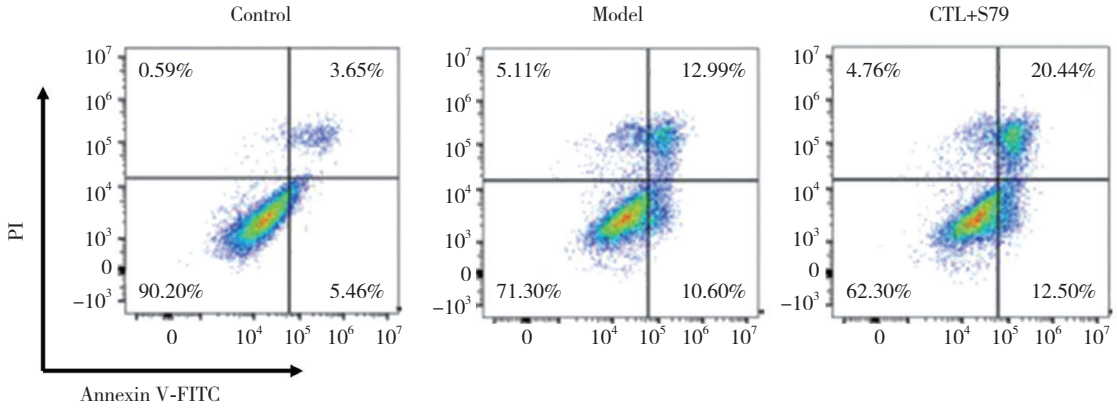


图1　各组细胞凋亡率

Fig.1　Cell apoptosis rate in each group

2.3　CTL敲低和AC-IEPD-CHO下调病毒感染小鼠血清中pro-IL-18、IL-18、IFN-γ和TNF-α水平

第7和14天时，模型组小鼠血清中pro-IL-18、IL-18、IFN-γ和TNF-α水平显著高于正常对照组（$P<0.05$），CTL-KD组和AC-IEPD-CHO组显著低于模型组（$P<0.05$）。见表2。

2.4　CTL敲低和AC-IEPD-CHO下调病毒感染小鼠腮腺炎组织中*CD8*、*GzmB*和*IL-18*基因表达水平

第7和14天时，模型组小鼠腮腺组织中*CD8*、*GzmB*和*IL-18*基因表达水平显著高于正常对照组（$P<0.05$），CTL-KD组和AC-IEPD-CHO组显著低于模型组（$P<0.05$）。见表3。

表2　各组小鼠血清中pro-IL-18、IL-18、IFN-γ和TNF-α水平的比较（pg/mL）

Tab.2　Comparison of the serum levels of pro-IL-18，IL-18，IFN-γ，and TNF-α in mice in each group (pg/mL)

Group	*n*	pro-IL-18		IL-18		IFN-γ		TNF-α	
		7 d	14 d	7 d	14 d	7 d	14 d	7 d	14 d
Normal control	10	15.23 ± 1.23	14.89 ± 1.15	12.45 ± 1.32	11.98 ± 1.05	8.67 ± 0.89	8.34 ± 0.78	5.78 ± 0.56	5.43 ± 0.45
Mumps model	10	45.67 ± 3.21[1)]	42.34 ± 2.89[1)]	35.89 ± 3.21[1)]	29.12 ± 2.87[1)]	28.90 ± 2.56[1)]	23.65 ± 2.23[1)]	22.34 ± 2.01[1)]	18.98 ± 1.89[1)]
CTL-KD	10	32.12 ± 2.56[2)]	29.87 ± 2.34[2)]	25.67 ± 2.34[2)]	21.56 ± 2.03[2)]	19.89 ± 1.87[2)]	16.78 ± 1.54[2)]	15.45 ± 1.43[2)]	13.01 ± 1.23[2)]
AC-IEPD-CHO	10	38.78 ± 2.89[2)]	35.67 ± 2.65[2)]	29.98 ± 2.78[2)]	24.78 ± 2.45[2)]	22.56 ± 2.12[2)]	19.12 ± 1.76[2)]	17.89 ± 1.67[2)]	14.56 ± 1.34[2)]

1) $P<0.05$ vs. normal control group at the same time point; 2) $P<0.05$ vs. mumps model group at the same time point.

表3　各组小鼠腮腺组织中基因表达水平的比较

Tab.3　Comparison of the gene expression levels in parotid gland tissues of mice in each group

Group	*n*	*CD8*		*GzmB*		*IL-18*	
		7 d	14 d	7 d	14 d	7 d	14 d
Normal control	10	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.10	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.11
Mumps model	10	2.89 ± 0.25[1)]	2.34 ± 0.22[1)]	3.21 ± 0.28[1)]	2.78 ± 0.24[1)]	4.56 ± 0.35[1)]	3.89 ± 0.32[1)]
CTL-KD	10	1.23 ± 0.15[2)]	1.12 ± 0.13[2)]	1.56 ± 0.18[2)]	1.34 ± 0.16[2)]	2.89 ± 0.26[2)]	2.45 ± 0.23[2)]
AC-IEPD-CHO	10	1.87 ± 0.20[2)]	1.65 ± 0.18[2)]	2.23 ± 0.22[2)]	2.01 ± 0.20[2)]	3.45 ± 0.28[2)]	3.01 ± 0.25[2)]

1) $P<0.05$ vs. normal control group at the same time point; 2) $P<0.05$ vs. mumps model group at the same time point.

2.5　CTL敲低和AC-IEPD-CHO缓解病毒感染小鼠腮腺炎症损伤

正常对照组小鼠腮腺组织结构保持正常；模型组小鼠在感染腮腺炎病毒后第7天，出现大量炎症细胞浸润、腺泡细胞肿胀坏死和腺管破坏，第14天仍存在组织紊乱和纤维化；CTL-KD组和AC-IEPD-CHO组小鼠炎症细胞浸润和组织损伤程度均较模型组显著减轻（$P<0.05$）。见图2。

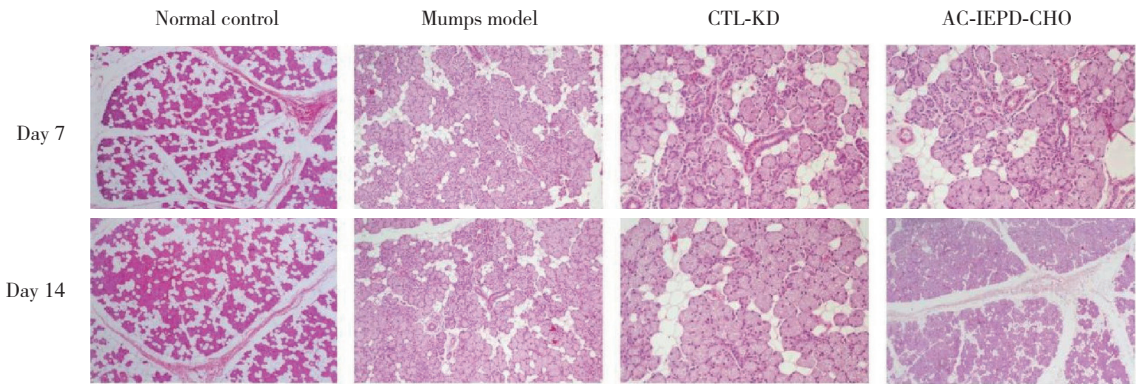
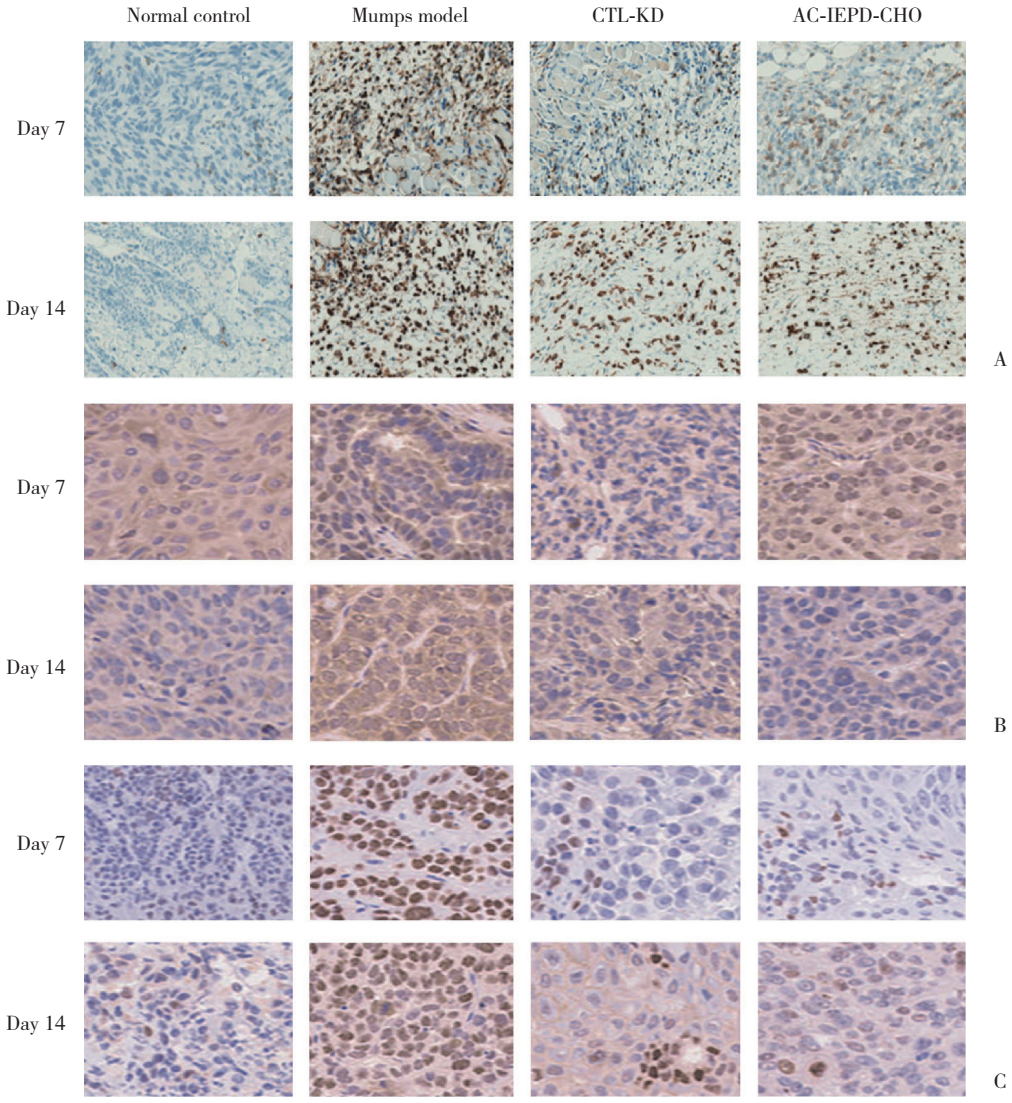


图2　HE染色检测各组小鼠腮腺组织病理改变　×200

Fig.2　Pathological changes in parotid gland tissues of mice in each group detected by HE staining　×200

2.6　CTL敲低和AC-IEPD-CHO下调病毒感染小鼠腮腺组织中CTL、GzmB和IL-18的表达水平

第7和14天，模型组小鼠腮腺组织中CTL、GzmB和IL-18阳性细胞数量显著多于正常对照组（$P < 0.05$），第7天最为明显。CTL-KD组小鼠腮腺组织中CTL表达近乎缺失，GzmB和IL-18阳性细胞数量较模型组显著降低（$P < 0.05$）；AC-IEPD-CHO组小鼠腮腺组织中CTL、GzmB和IL-18阳性细胞数量低于模型组（$P < 0.05$）。见图3、表4。



A，CTL（×40）；B，GzmB（×200）；C，IL-18（×200）.

图3　免疫组织化学检测各组小鼠腮腺组织中CTL、GzmB和IL-18表达

Fig.3　CTL，GzmB，and IL-18 expression in parotid gland tissues of mice in each group detected by immunohistochemical staining

表4　各组小鼠CTL、GzmB、IL-18阳性细胞百分比的比较（%）

Tab.4　Comparison of CTL-，GzmB-，and IL-18-positive cell percentages of mice in each group (%)

Group	n	CTL		GzmB		IL-18	
		7 d	14 d	7 d	14 d	7 d	14 d
Normal control	10	5.24 ± 1.31	4.85 ± 1.12	6.15 ± 1.52	5.77 ± 1.24	7.32 ± 1.88	6.09 ± 1.41
Mumps model	10	32.17 ± 4.29[1)]	25.63 ± 3.88[1)]	38.53 ± 4.66[1)]	31.21 ± 3.52[1)]	45.18 ± 5.32[1)]	38.93 ± 4.16[1)]
CTL-KD	10	1.13 ± 0.41[2)]	0.91 ± 0.31[2)]	12.38 ± 2.16[2)]	9.79 ± 1.85[2)]	21.56 ± 3.22[2)]	17.85 ± 2.63[2)]
AC-IEPD-CHO	10	18.23 ± 3.17[2)]	14.55 ± 2.74[2)]	24.36 ± 3.55[2)]	19.89 ± 2.91[2)]	30.71 ± 4.23[2)]	25.33 ± 3.40[2)]

1) $P < 0.05$ vs. normal control group at the same time point；2) $P < 0.05$ vs. mumps model group at the same time point.

3　讨论

本研究通过体外细胞共培养和动物实验，系统探讨了CTL在流行性腮腺炎中通过GzmB介导IL-18成熟释放的分子机制。结果显示，CTL与接种腮腺炎病毒株的靶细胞共培养后，显著增强细胞凋亡并抑制细胞增殖；在动物实验中，CTL敲低或AC-IEPD-CHO干预后，血清中促炎性细胞因子水平显著降低，炎症相关基因表达下调，腮腺组织病理损伤明显缓解。这些结果提示，CTL-GzmB-IL-18轴在流行性腮腺炎中发挥关键作用，为阐明其发病机制和靶向治疗提供了重要依据。

CTL作为抗病毒免疫的核心效应细胞，通过释放穿孔素和GzmB诱导感染细胞凋亡，从而限制病毒复制[5]。本研究发现，CTL与感染病毒的腮腺上皮细胞共培养后，细胞活力进一步下降，晚期凋亡率显著升高，与GzmB介导的细胞毒性作用一致。研究[6]报道，PD-1⁺CD8⁺T细胞可通过增加GzmB和穿孔素的产生来诱导肝细胞焦亡，本研究结果与此相符。还有研究[7]报道，ETV7耗竭强烈增强了实体瘤中CD8⁺T细胞和工程嵌合抗原受体T细胞的抗肿瘤功效，本研究结果与此相似。在本研究的动物实验中，GzmB抑制剂AC-IEPD-CHO显著减少了IL-18等促炎性细胞因子的释放，提示GzmB不仅参与细胞凋亡，还可能通过酶切活性直接调控细胞因子的成熟[8]。IL-18作为一种依赖酶切激活的促炎性细胞因子，其前体pro-IL-18通常由炎症小体相关蛋白酶切割成活性形式[9]。然而，本研究发现，在流行性腮腺炎小鼠模型中，pro-IL-18和成熟IL-18水平同步升高，且CTL敲低或GzmB抑制后，两者水平均显著下降。这提示，GzmB可能直接参与pro-IL-18的切割过程。支持这一假设的间接证据包括：(1) GzmB与IL-18在炎症区域共定位；(2) GzmB作为丝氨酸蛋白酶，其切割位点与IL-18前体的潜在酶切位点具有兼容性。然而，目前尚未验证GzmB对pro-IL-18的切割作用，未来需通过体外重组蛋白实验或位点突变进一步明确其分子机制。

本研究中，IL-18水平升高与IFN-γ、TNF-α等细胞因子的释放呈显著正相关，符合IL-18通过激活核因子κB和MAPK通路促进1型辅助性T细胞分化的经典理论[10-11]。在流行性腮腺炎中，IL-18可能通过以下途径放大免疫反应：(1) 增强CTL和自然杀伤细胞的杀伤活性，形成正反馈环路[12]；(2) 促进单核细胞或巨噬细胞分泌TNF-α，加剧组织损伤[13]；(3) 直接破坏腺泡细胞屏障功能，导致病毒扩散[14]。然而，IL-18的过度释放也可能诱发“细胞因子风暴”，加重病理损伤[15]。本研究中，抑制GzmB或敲低CTL后，IL-18水平降低伴随炎症缓解，证实靶向该通路具有治疗潜力。本研究初步揭示了CTL-GzmB-IL-18轴的作用，但未直接证明GzmB切割pro-IL-18的酶学过程。未来研究可聚焦于以下方向：(1) 解析GzmB切割pro-IL-18的分子细节和信号通路；(2) 开发靶向GzmB-IL-18轴的小分子抑制剂或抗体；(3) 探索该通路在腮腺炎并发症中的作用。

综上所述，本研究揭示了CTL通过GzmB介导IL-18成熟释放的分子机制，阐明了其在流行性腮腺炎中发挥病毒防御和病理损伤加剧的双重角色，为开发基于免疫调控的新型治疗策略提供了理论依据。

参考文献：

[1] 池旭靖，罗淼淼，朱贞，等. 2020—2023年我国流行性腮腺炎流行病学特征分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志，2025，39(1)：34-40. DOI：10.3760/cma，j.cn112866-20241206-00171.

[2] LI Z，ZHANG X，QI Y，et al. Esophageal squamous cell carcinoma derived sEV-PDL1 exhausts CD8⁺T cells to promote immunosuppression [J]. Mol Immunol，2025，178：12-19. DOI：10.1016/j.molimm.2025.01.001.

[3] SUN Y，LIU P，ZHANG L，et al. Peripheral blood CD8⁺T cell as a prognostic biomarker for hospitalised COVID-19 patients without antiviral treatment [J]. Infect Drug Resist，2024，17：109-117. DOI：10.2147/IDR.S432283.

[4] SHAN J，DING J，LI DJ，et al. The double-edged role of IL-18 in reproductive endocrine and reproductive immune related disorders [J]. Int Immunopharmacol，2025，147：113859. DOI：10.1016/j.intimp.2024.113859.

[5] CHEN WL，CHANG YL，LIN SF，et al. Differential regulation of calcium-NFAT signaling pathway by Akt isoforms：unraveling effector dynamics and exhaustion of cytotoxic T lymphocytes in tumor microenvironment [J]. J Immunother Cancer，2025，13(3)：e009827. DOI：10.1136/jitc-2024-009827.

[6] LONG J，YANG SY，BIAN ZH，et al. PD-1⁺CD8⁺T cell-mediated hepatocyte pyroptosis promotes progression of murine autoimmune liver disease [J]. Adv Sci，2025，12：2407284. DOI：10.1002/advs.202407284.

[7] CHENG J，XIAO Y，PENG T，et al. ETV7 limits the antiviral and antitumor efficacy of CD8⁺T cells by diverting their fate toward exhaustion [J]. Nat Cancer，2025，6(2)：338-356. DOI：10.1038/s43018-024-00892-0.

（下转第765页）

[31] 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. DOI:10.3322/caac.21834.
[32] CHEN P,CHEN Y,SHARMA A,et al. Inhibition of ERO1L induces autophagy and apoptosis via endoplasmic reticulum stress in colorectal cancer[J]. Cell Signal,2025,127:111560. DOI:10.1016/j.cellsig.2024.111560.
[33] WALTER P,RON D. The unfolded protein response:from stress pathway to homeostatic regulation[J]. Science,2011,334(6059):1081-1086. DOI:10.1126/science.1209038.
[34] WANG G,HAN J,WANG G,et al. ERO1α mediates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via microRNA-101/EZH2 axis in colon cancer RKO and HT-29 cells[J]. Hum Cell,2021,34(3):932-944. DOI:10.1007/s13577-021-00494-3.
[35] LUO W,HE D,ZHANG J,et al. Knockdown of PPARδ induces VEGFA-mediated angiogenesis via interaction with ERO1A in human colorectal cancer[J]. Front Oncol,2021,11:713892. DOI:10.3389/fonc.2021.713892.
[36] SHIBUYA KC,GOEL VK,XIONG W,et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma contains an effector and regulatory immune cell infiltrate that is altered by multimodal neoadjuvant treatment[J]. PLoS One,2014,9(5):e96565. DOI:10.1371/journal.pone.0096565.
[37] ZHANG J,YANG J,LIN C,et al. Endoplasmic reticulum stress-dependent expression of ERO1L promotes aerobic glycolysis in pancreatic cancer[J]. Theranostics,2020,10(18):8400-8414. DOI:10.7150/thno.45124.
[38] TAY AHM,CINOTTI R,SZE NSK,et al. Inhibition of ERO1a and IDO1 improves dendritic cell infiltration into pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Front Immunol,2023,14:1264012. DOI:10.3389/fimmu.2023.1264012.
[39] CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY S,FISHER PB,SARKAR D. Hepatocellular carcinoma (HCC):epidemiology,etiology and molecular classification[J]. Adv Cancer Res,2021,149:1-61. DOI:10.1016/bs.acr.2020.10.001.
[40] SHEN J,JIAO Y,DING N,et al. Homocysteine facilitates endoplasmic reticulum stress and apoptosis of hepatocytes by suppressing ERO1α expression via cooperation between DNMT1 and G9a[J]. Cell Biol Int,2022,46(8):1236-1248. DOI:10.1002/cbin.11805.
[41] PITT JM,MARABELLE A,EGGERMONT A,et al. Targeting the tumor microenvironment:removing obstruction to anticancer immune responses and immunotherapy[J]. Ann Oncol,2016,27(8):1482-1492. DOI:10.1093/annonc/mdw168.
[42] LU C,LIU Y,ALI NM,et al. The role of innate immune cells in the tumor microenvironment and research progress in anti-tumor therapy[J]. Front Immunol,2023,13:1039260. DOI:10.3389/fimmu.2022.1039260.
[43] BELGIOVINE C,D'INCALCI M,ALLAVENA P,et al. Tumor-associated macrophages and anti-tumor therapies:complex links[J]. Cell Mol Life Sci,2016,73(13):2411-2424. DOI:10.1007/s00018-016-2166-5.
[44] BISWAS SK,MANTOVANI A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets:cancer as a paradigm[J]. Nat Immunol,2010,11(10):889-896. DOI:10.1038/ni.1937.

（编辑　陈　姜）

（上接第759页）

[8] BERJIS A,MUTHUMANI D,AGUILAR OA,et al. Pretreatment with IL-15 and IL-18 rescues natural killer cells from granzyme B-mediated apoptosis after cryopreservation[J]. Nat Commun,2024,15(1):3937. DOI:10.1038/s41467-024-47574-0.
[9] SHEN J,ZHANG Y,TANG W,et al. Short IL-18 generated by caspase-3 cleavage mobilizes NK cells to suppress tumor growth[J]. Nat Immunol,2025,26(3):416-428. DOI:10.1038/s41590-024-02074-7.
[10] FERREIRA LG,DE ALMEIDA SR. IL-18 production is required for the generation of a Th1 response during experimental chromoblastomycosis[J]. PLoS One,2025,20(5):e0322127. DOI:10.1371/journal.pone.0322127.
[11] 马天星,李金田,李娟,等. 归芪益元膏通过NLRP3/ASC/caspase-1通路调控$^{12}C^{6+}$束辐射肺肾旁效应损伤大鼠的机制[J]. 中华中医药杂志,2024,39(10):5162-5168.
[12] ABDI K,LAKY K,ABSHARI M,et al. Dendritic cells trigger IFN-γ secretion by NK cells independent of IL-12 and IL-18[J]. Eur J Immunol,2022,52(9):1431-1440. DOI:10.1002/eji.202149733.
[13] ZHANG JH,GAO MZ,CHEN Q,et al. Eleutherococcus senticosus alleviates aristolochic-acid-induced acute kidney damage by inhibiting the NLRP3/IL-1β signaling pathway in mice[J]. Planta Med,2025,91(4):189-196. DOI:10.1055/a-2517-9234.
[14] WANG X,WANG L,WEN X,et al. Interleukin-18 and IL-18BP in inflammatory dermatological diseases[J]. Front Immunol,2023,14:955369. DOI:10.3389/fimmu.2023.955369.
[15] 朱桂松,朱倩,贾蓉,等. 黄葵煎剂联合补中益气汤治疗脓毒症邪实正虚证的临床疗效[J]. 时珍国医国药,2025,36(3):497-502. DOI:10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-0317.

（编辑　陈　姜）