

桃叶珊瑚苷通过活化 miR-1294/YWHAZ 信号通路抑制宫颈癌细胞的增殖和迁移

尹 恒 罗全慧 殷 浩 刘毅力 赵 琳

摘 要 **目的** 研究桃叶珊瑚苷调控 miR-1294/酪氨酸 3 单加氧酶-色氨酸 5 单加氧酶激活蛋白 ζ (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein zeta, YWHAZ) 分子轴对宫颈癌 C-33A 细胞增殖和迁移的影响。**方法** 采用 DMEM 细胞培养基配制桃叶珊瑚苷培养液,分别采用 0、20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$ 桃叶珊瑚苷处理宫颈癌 C-33A 细胞,噻唑蓝 (methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT) 实验分析 C-33A 细胞的增殖情况。将 C-33A 细胞分为对照组 (0 $\mu\text{mol/L}$ 桃叶珊瑚苷处理) 和桃叶珊瑚苷组 (80 $\mu\text{mol/L}$ 桃叶珊瑚苷处理),以细胞划痕实验检测 C-33A 细胞的迁移情况。实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time quantitative fluorescence polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测两组 C-33A 细胞中 miR-1294 的表达。采用 MicroRNadb 数据库和双荧光素酶基因报告实验分析和验证 miR-1294 与 YWHAZ 之间的调控关系。qRT-PCR 和 Western blot 法分别检测 YWHAZ 基因和 Akt 信号通路蛋白 p-Akt、p-PRAS40、mTORC1、SGK1 的表达。**结果** 0、20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$ 桃叶珊瑚苷处理后宫颈癌 C-33A 细胞增殖活性 (A) 值分别为 1.02 ± 0.17 、 0.75 ± 0.06 、 0.61 ± 0.10 、 0.41 ± 0.05 、 0.17 ± 0.09 、 0.47 ± 0.12 ,桃叶珊瑚苷能够明显抑制 C-33A 细胞的增殖活力 ($F=28.90$, $P<0.05$)。对照组和桃叶珊瑚苷组 C-33A 细胞划痕愈合率分别为 $59.28\% \pm 9.93\%$ 和 $25.75\% \pm 9.29\%$,差异有统计学意义 ($t=4.93$, $P<0.05$)。对照组和桃叶珊瑚苷组 miR-1294 的表达分别为 1.01 ± 0.62 和 10.14 ± 2.02 ,差异有统计学意义 ($t=8.65$, $P<0.01$)。miR-1294 可靶向结合 YWHAZ ($t=8.76$, $P<0.01$)。对照组和桃叶珊瑚苷组 C-33A 细胞中 YWHAZ mRNA 表达分别为 4.74 ± 1.22 和 1.01 ± 0.22 ,miR-1294 可负调控 YWHAZ 基因表达 ($t=6.00$, $P<0.01$)。与对照组比较,桃叶珊瑚苷组 YWHAZ 蛋白和 Akt 信号通路蛋白 p-Akt、p-PRAS40、mTORC1、SGK1 表达明显降低。**结论** 桃叶珊瑚苷通过调控 miR-1294/YWHAZ 分子轴抑制宫颈癌 C-33A 细胞的增殖和迁移。

关键词 宫颈癌 桃叶珊瑚苷 miR-1294 细胞增殖 细胞迁移

中图分类号 R737.33 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.014

Aucubin Inhibits the Proliferation and Migration of Cervical Cancer Cells by Activating miR-1294/YWHAZ Signaling Pathway. YIN Heng, LUO Quanhui, YIN Hao, et al. Obstetrics and Gynecology Center, Taihe Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Hubei 442000, China

Abstract Objective To study the effect of aucubin on the proliferation and migration of cervical cancer C-33A cells by regulating the miR-1294/tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein zeta (YWHAZ) molecular axis. **Methods** DMEM cell culture medium was used to prepare the aucubin culture medium. Cervical cancer C-33A cells were treated with 0, 20, 40, 60, 80, 100 $\mu\text{mol/L}$ aucubin, respectively, and the proliferation of C-33A cells was analyzed by methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide (MTT) experiment. The C-33A cells were divided into control group (0 $\mu\text{mol/L}$ aucubin treatment) and aucubin group (80 $\mu\text{mol/L}$ aucubin treatment). The migration of C-33A cells was detected by cell scratch assay. The expression of miR-1294 in the two groups of C-33A cells was detected by real-time quantitative fluorescence polymerase chain reaction (qRT-PCR). The regulatory relationship between miR-1294 and YWHAZ was analyzed and verified using the MicroRNadb database and dual-luciferase gene reporter experiments. The expressions of YWHAZ gene and Akt signaling pathway proteins (p-Akt, p-PRAS40, mTORC1, SGK1) were detected by qRT-PCR and Western blot, respectively. **Results** The proliferative activity (A) values of cervical cancer C-33A cells treated with 0, 20, 40, 60, 80 and 100 $\mu\text{mol/L}$ aucubin were 1.02 ± 0.17 , 0.75 ± 0.06 , 0.61 ± 0.10 , 0.41 ± 0.05 , 0.17 ± 0.09 , 0.47 ± 0.12 , aucubin can significantly inhibit the proliferation of C-33A cells ($F=28.90$, $P<0.05$). The scratch healing rates of C-

基金项目:湖北省科技计划项目(2021CFB162)

作者单位:442000 十堰,湖北医药学院附属太和医院妇产中心

通信作者:赵琳,电子信箱:yinheng0603@163.com

33A cells in the control group and the aucubin group were $59.28\% \pm 9.93\%$ and $25.75\% \pm 9.29\%$, respectively, and the difference was statistically significant ($t = 4.93$, $P < 0.05$). The expression of miR-1294 in the control group and the aucubin group was 1.01 ± 0.62 and 10.14 ± 2.02 , respectively, and the difference was statistically significant ($t = 8.65$, $P < 0.01$). miR-1294 could be targeted to YWHAZ ($t = 8.76$, $P < 0.01$). The expression of YWHAZ mRNA in C-33A cells in the control group and the aucubin group was 4.74 ± 1.22 and 1.01 ± 0.22 , respectively, and miR-1294 could negatively regulate the expression of YWHAZ gene ($t = 6.00$, $P < 0.01$). Compared with the control group, the expressions of YWHAZ protein and Akt signaling pathway proteins (p-Akt, p-PRAS40, mTORC1, SGK1) in the aucubin group were significantly decreased. **Conclusion** Aucubin inhibits the proliferation and migration of cervical cancer C-33A cells by regulating the miR-1294/YWHAZ molecular axis.

Key words Cervical cancer; Aucubin; MiR-1294; Cell proliferation; Cell migration

宫颈癌起源于宫颈上皮,是女性最常见的泌尿生殖道恶性肿瘤之一^[1]。宫颈癌发病机制尚不明确,与乳头瘤病毒感染、吸烟、炎症等关系密切^[2,3]。早期宫颈癌患者的临床症状不明显,中晚期宫颈癌患者的治疗效果较差,预后不良^[4,5]。细胞增殖和迁移在宫颈癌的发生和进展中发挥重要作用^[6-8]。桃叶珊瑚苷提取自车前草、玄参、地黄等传统中药材,是一种环烯醚萜苷化合物^[9]。桃叶珊瑚苷在细胞氧化、增殖、凋亡、转移等过程中发挥调节作用,具有抗炎、抗肿瘤的功效^[10]。桃叶珊瑚苷对宫颈癌细胞恶性生物学行为的影响尚未明确。本研究旨在探讨桃叶珊瑚苷对宫颈癌细胞增殖和迁移的影响,结合双荧光素酶报告基因实验探究桃叶珊瑚苷可能的作用机制。

材料与方法

1. 细胞、药品和试剂:宫颈癌 C-33A 细胞系购自中国科学院细胞库(上海)。桃叶珊瑚苷购自美国 MedChemExpress 公司(分析纯、批号: N20151634)。DMEM 培养基购自美国 Gibco 公司。胎牛血清购自浙江天杭生物科技股份有限公司。双荧光素酶报告基因检测试剂盒、荧光素酶报告野生型载体 WT-酪氨酸 3-单加氧酶-色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白 ζ (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein zeta, YWHAZ) 和突变型载体 MUT-YWHAZ 购自美国 Promega 公司。miR-1294 序列、无意序列(miR-NC)购自上海吉玛制药技术有限公司。二代测序由广州锐博生物科技有限公司完成。噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT)试剂盒购自南京博恩生物技术有限公司。qRT-PCR 试剂盒购自美国 Thermo 公司。一抗 β -actin、YWHAZ、p-Akt、p-PRAS40、mTORC1、SGK1 抗体均购自英国 Abcam 公司。

2. 细胞培养和处理:宫颈癌 C-33A 细胞培养在含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基,培养参数为 37℃、5% 浓度 CO₂。C-33A 细胞生长至对数期,分

别采用 0、20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$ 桃叶珊瑚苷处理。经 0 $\mu\text{mol/L}$ 桃叶珊瑚苷处理的 C-33A 细胞为对照组,经 80 $\mu\text{mol/L}$ 桃叶珊瑚苷处理的 C-33A 细胞为桃叶珊瑚苷组,48h 后收集各组细胞进行二代测序检测 miRNA 表达差异。

3. MTT 法检测 C-33A 细胞增殖活性:将不同浓度桃叶珊瑚苷处理的 C-33A 细胞按照 2.5×10^4 个/毫升接种于 96 孔细胞板,每孔 200 μl ,培养 36h,在每个孔中加入 10% 质量浓度的 MTT 试剂 15 μl ,培养箱中反应 5h。真空吸去上清液,每孔添加 130 μl 二甲基亚砜试剂,震荡 30min,采用全自动酶标仪检测每孔 C-33A 细胞在 490nm 波长处的吸光度(A)值。

4. 细胞划痕实验检测 C-33A 细胞迁移情况:将对照组和桃叶珊瑚苷组 C-33A 细胞悬液按照 2.5×10^5 个/毫升接种于 24 孔板,每孔 3ml。细胞贴壁后,经 10 μl 移液器吸头在孔底直线划痕,10 倍光学显微镜观察并分析划痕宽度 C1。在培养箱内孵育 24h,继续用光学显微镜观察并分析划痕宽度 C2。对照组和桃叶珊瑚苷组 C-33A 细胞划痕愈合率(%) = $(C1 - C2)/C1 \times 100\%$ 。

5. qRT-PCR 检测 miR-1294 和 YWHAZ mRNA 表达:Trizol 法提取 C-33A 细胞总 RNA,琼脂糖凝胶分析 RNA 的纯度和浓度。采用反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA。qRT-PCR 扩增程序设置为 97℃ 预变性 10min,97℃ 15s,60℃ 退火 40s,70℃ 延伸 40s,41 次循环。引物如下:miR-1294 上游引物:5'-CTCACCAGAGAGGAAGGCA-3',下游引物:5'-ACCTCAAGAACAGTATTTCAGG-3'; β -actin 上游引物:5'-CACCATTGGCAATGAGCGGTTC-3',下游引物:5'-AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT-3';YWHAZ 上游引物:5'-CCTGCATGAAGTCTGTAAGT-GAG-3',下游引物:5'-GACCTACGGGCTCCTA-CAACA-3';U6 上游引物:5'-TGCGGGTGCTCGCT-TCGGCAGC-3',下游引物:5'-GTGCAGGGTC-

CGAGGT-3'。miR-1294 表达变化以 U6 为内参，YWHAZ mRNA 表达变化以 β -actin 为内参。

6. 靶基因预测和鉴定:通过 MicroRNadb 数据库预测 miR-1294 具有互补结合位点的基因是 YWHAZ。分别将 WT-YWHAZ、MUT-YWHAZ 与 miR-1294、miR-NC 共转染至 C-33A 细胞,培养箱孵育 48h。裂解细胞,采用双荧光素酶报告基因试剂盒分别检测 C-33A 细胞的萤火虫荧光素酶活性以及海肾荧光素酶活性,相对荧光素酶活性为二者的比值。

7. Western blot 法检测 YWHAZ 和 Akt 信号通路蛋白表达:细胞裂解液裂解 C-33A 细胞,13000r/min 离心 40min,取上清加入蛋白缓冲液。经 15% 十二烷基苯磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离和硝酸纤维素膜转膜后,通过 30g/L 的脱脂牛奶封闭,分别添加一抗 YWHAZ(1:4000 稀释)、p-Akt(1:1000 稀释)、p-PRAS40(1:1000 稀释)、 β -actin(1:4000 稀释)、mTORC1(1:2000 稀释)、SGK1(1:2000 稀释),4℃ 摇床孵育 10h。TBST 溶液洗膜,添加二抗山羊抗鼠,室温摇床孵育 2.5h。加入 ECL 发光显影液,在 Bio-Rad 成像仪中曝光、显影。

8. 统计学方法:应用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间数据比较采用单因素方差分析,两组间数据比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

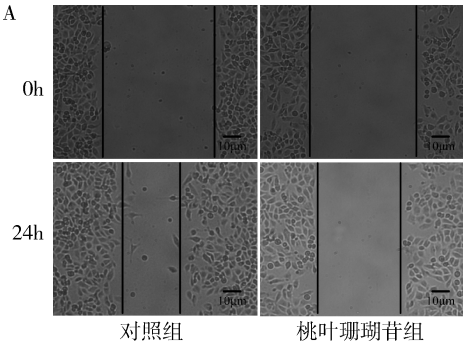


图 2 桃叶珊瑚苷对 C-33A 细胞迁移能力的影响

A. C-33A 细胞划痕愈合图($\times 10$);B. C-33A 细胞划痕愈合率统计分析

3. 桃叶珊瑚苷对 C-33A 细胞 miR-1294 表达的影响:二代测序结果显示,对照组和桃叶珊瑚苷组 C-33A 细胞中 miR-1294 的表达差异最明显($P < 0.01$)。qRT-PCR 结果显示,对照组和桃叶珊瑚苷组 C-33A 细胞中 miR-1294 的表达分别为 $1.01 \pm$

结 果

1. 桃叶珊瑚苷对 C-33A 细胞增殖活性的影响:MTT 结果显示,0、20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$ 桃叶珊瑚苷处理后宫颈癌 C-33A 细胞 A 值分别为 1.02 ± 0.17 、 0.75 ± 0.06 、 0.61 ± 0.10 、 0.41 ± 0.05 、 0.17 ± 0.09 、 0.47 ± 0.12 ,与 0 $\mu\text{mol/L}$ 比较,不同浓度的桃叶珊瑚苷处理后的 C-33A 细胞增殖活性明显降低($F = 28.90, P < 0.05$,图 1),选择对 C-33A 细胞增殖活性抑制作用最明显的 80 $\mu\text{mol/L}$ 桃叶珊瑚苷做后续实验。

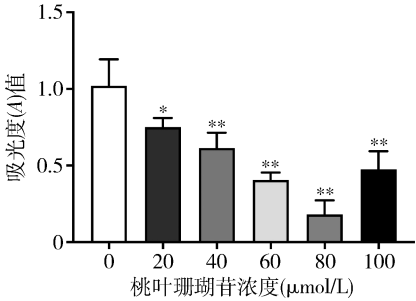
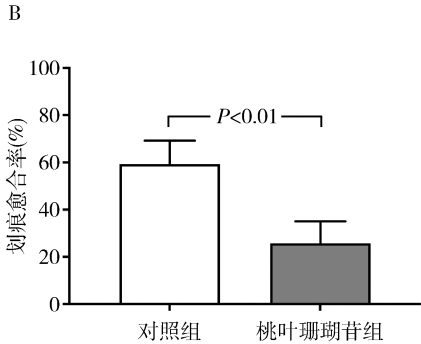


图 1 桃叶珊瑚苷对 C-33A 细胞增殖活性的影响
与 0 $\mu\text{mol/L}$ 比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2. 桃叶珊瑚苷对 C-33A 细胞迁移能力的影响:细胞划痕实验结果显示,对照组和桃叶珊瑚苷组 C-33A 细胞的划痕愈合率分别为 $59.28\% \pm 9.93\%$ 和 $25.75\% \pm 9.29\%$,差异有统计学意义($t = 4.93, P < 0.01$,图 2),表明桃叶珊瑚苷可抑制 C-33A 细胞的迁移能力。



0.62 和 10.14 ± 2.02 ,差异有统计学意义($t = 8.65, P < 0.01$)。

4. 生物信息学预测 miR-1294 的靶基因:采用 MicroRNadb 数据库预测 miR-1294 具有互补结合位点的基因是 YWHAZ,YWHAZ mRNA 野生型位点和

突变型位点详见图 3。

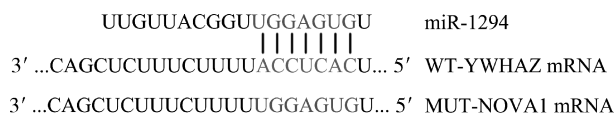


图 3 miR-1294 与 YWHAZ mRNA 的互补结合位点

5. 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-1294 靶向结合 YWHAZ mRNA: 双荧光素酶报告基因实验结果显示, WT-YWHAZ + miR-NC 和 WT-YWHAZ + miR-1294 相对荧光素酶活性分别为 0.99 ± 0.16 和 0.20 ± 0.08 , 差异有统计学意义 ($t = 8.76, P < 0.01$); MUT-YWHAZ + miR-NC 和 MUT-YWHAZ + miR-1294 相对荧光素酶活性分别为 0.98 ± 0.11 和 1.01 ± 0.24 , 差异无统计学意义 ($t = 0.17, P > 0.05$, 图 4)。

6. 桃叶珊瑚苷对 YWHAZ mRNA 表达的影响: qRT-PCR 结果显示, 对照组和桃叶珊瑚苷组 C-33A 细胞中 YWHAZ mRNA 表达分别为 4.74 ± 1.22

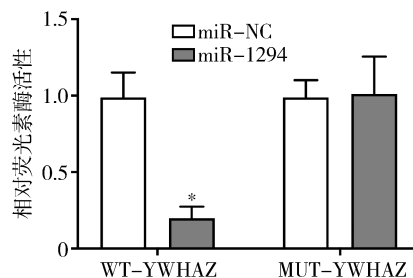


图 4 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-1294 与 YWHAZ mRNA 的结合
与 miR-NC 比较, * $P < 0.01$

和 1.01 ± 0.22 , 差异有统计学意义 ($t = 6.00, P < 0.01$)。

7. 桃叶珊瑚苷对 YWHAZ 和 Akt 信号通路蛋白表达的影响: Western blot 法结果显示, 桃叶珊瑚苷处理 C-33A 细胞后, YWHAZ 蛋白表达明显下降, Akt 信号通路蛋白 p-Akt、p-PRAS40、mTORC1、SGK1 表达明显下降 (图 5)。

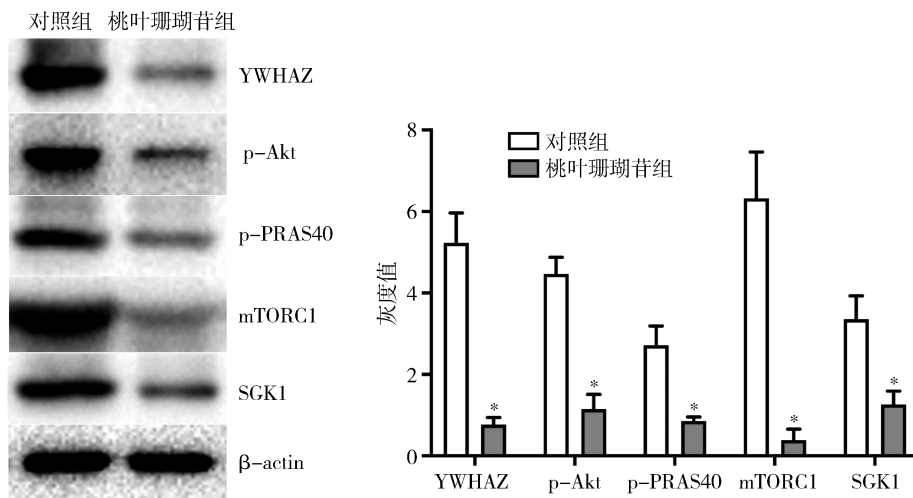


图 5 桃叶珊瑚苷对 C-33A 细胞 YWHAZ 蛋白和 Akt 信号通路蛋白表达的影响
与对照组比较, * $P < 0.01$

讨 论

传统中药提取物已成为抗肿瘤药物研发的重要途径之一, 越来越多的中药及其活性成分被发现能够抑制宫颈癌的发生和发展^[11-13]。Yao 等^[14]研究表明, 黄豆苷对宫颈癌细胞能够产生毒性作用, 具有对宫颈癌细胞黏附的抑制特性, 同时能够通过调控宫颈癌细胞线粒体膜的通透性, 诱导宫颈癌细胞的凋亡。Xue 等^[15]研究表明, 不同浓度的柴胡舒肝散对宫颈癌 HeLa 细胞系均具有明显的抗肿瘤作用, 抑制宫颈癌 HeLa 细胞的生长和转移。Lin 等^[16]研究表明, 柚

皮苷能够诱导宫颈癌 C-33A、SiHa 和 HeLa 细胞的凋亡, 触发细胞周期停滞, 发挥明显的抗增殖作用。桃叶珊瑚苷是多种中草药如杜仲等的关键活性成分, 能够减少活性氧的形成, 具有显著的抗癌、抗炎作用^[17]。本研究结果显示, 宫颈癌 C-33A 细胞给予桃叶珊瑚苷处理后, C-33A 细胞的增殖活性和迁移能力显著下降, 提示桃叶珊瑚苷能够抑制宫颈癌细胞的恶性生物学行为。

微小 RNA (miRNA) 是一种长度约为 22 个核苷酸的低分子 RNA, 不具有编码蛋白的潜力, 在转录水

平发挥表观遗传调节作用,对靶基因的表达产生显著的负调节作用,其表达改变是中药活性成分发挥抗癌的关键调节机制^[18,19]。miR-1294 在肝癌、非小细胞肺癌、肾透明细胞癌等恶性肿瘤中低表达,恢复 miR-1294 表达能够显著抑制恶性肿瘤的进展^[20,21]。Chen 等^[22]研究显示,miR-1294 在宫颈癌组织和细胞系表达明显降低,过表达 miR-1294 可抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移、侵袭和糖酵解。本研究显示,宫颈癌 C-33A 细胞给予桃叶珊瑚苷处理后,miR-1294 表达明显增加,提示桃叶珊瑚苷通过调控 miR-1294 表达发挥抗癌作用。

本研究进一步通过 MicroRNadb 数据库预测 miR-1294 与 YWHAZ 具有互补结合位点。双荧光素酶报告基因实验显示,miR-1294 能显著降低野生型载体 WT-YWHAZ 的相对荧光素酶活性,而对突变型载体 MUT-YWHAZ 的相对荧光素酶活性没有明显作用,证实 YWHAZ 能够靶向结合 miR-1294。YWHAZ 在哺乳动物细胞中是一种高度保守的基因,其编码的蛋白通过结合含磷酸丝氨酸的蛋白,参与调控多种分子信号通路的活化和抑制。研究显示,YWHAZ 基因在宫颈癌组织中高表达,是一种癌基因,其可显著促进宫颈癌的发生和发展^[22]。

本研究结果显示,宫颈癌 C-33A 细胞给予桃叶珊瑚苷处理后,C-33A 细胞中 YWHAZ 基因表达显著减少,进一步证明 YWHAZ 是 miR-1294 的靶基因。YWHAZ 蛋白主要通过激活 Akt 信号通路发挥促癌作用,而 Akt 信号通路在促进宫颈癌细胞增殖和迁移方面发挥关键作用^[23~25]。本研究结果显示,桃叶珊瑚苷处理 C-33A 细胞后,Akt 信号通路蛋白 Akt 信号通路蛋白 p-Akt、p-PRAS40、mTORC1、SGK1 表达明显下降,间接证明桃叶珊瑚苷在宫颈癌细胞中通过调节 miR-1294/YWHAZ 表达发挥抑癌作用。

综上所述,本研究探究了桃叶珊瑚苷通过活化 miR-1294,抑制 YWHAZ 基因表达和 Akt 信号通路转导,进而降低宫颈癌 C-33A 细胞的增殖和迁移能力。本研究丰富了桃叶珊瑚苷的抗癌作用机制,为其临床应用提供了一定的实验基础。

参考文献

- Huang J, Deng Y, Boakye D, *et al.* Global distribution, risk factors, and recent trends for cervical cancer: a worldwide country-level analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(1): 85-92
- Parsaeian SF, Asadian F, Karimi-Zarchi M, *et al.* A Meta-analysis for association of XRCC3 rs861539, MTHFR rs1801133, IL-6

- rs1800795, IL-12B rs3212227, TNF- α rs1800629, and TLR9 rs352140 polymorphisms with susceptibility to cervical carcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(11): 3419-3431
- Bian S, Liu M, Yang S, *et al.* 20(S)-Ginsenoside Rh2-induced apoptosis and protective autophagy in cervical cancer cells by inhibiting AMPK/mTOR pathway [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 86(1): 92-103
- Che Y, Li J, Li Z, *et al.* Osthole enhances antitumor activity and irradiation sensitivity of cervical cancer cells by suppressing ATM/NF- κ B signaling [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(2): 737-747
- Sun X, Shu Y, Ye G, *et al.* Histone deacetylase inhibitors inhibit cervical cancer growth through Parkin acetylation-mediated mitophagy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 838-852
- Chandimali N, Sun HN, Park YH, *et al.* BRM270 suppresses cervical cancer stem cell characteristics and progression by inhibiting SOX2 [J]. *In Vivo*, 2020, 34(3): 1085-1094
- Li Z, Liu X, Yu H, *et al.* USP21 regulates Hippo signaling to promote radioresistance by deubiquitinating FOXM1 in cervical cancer [J]. *Hum Cell*, 2022, 35(1): 333-347
- Ahmed S, Khan H, Fakhri S, *et al.* Therapeutic potential of marine peptides in cervical and ovarian cancers [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(2): 605-619
- Wang X, Xie Z, Lou Z, *et al.* Regulation of the PTEN/PI3K/Akt pathway in RCC using the active compounds of natural products in vitro [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 766
- Li YC, Hao JC, Shang B, *et al.* Neuroprotective effects of aucubin on hydrogen peroxide-induced toxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells via the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 87: 153577
- Lin CJ, Liu ST, Yang RC, *et al.* Anticancer effects of taraxacum via cell cycle arrest, necrosis, apoptosis, and endoplasmic reticulum stress [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(2): 569-587
- Zuo HJ, Liu S, Yan C, *et al.* In vitro and in vivo evaluation of antitumor activity of ligustrum robustum, a Chinese herbal tea [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(6): 425-430
- Jin H, Song C, Zhao Z, *et al.* Ganoderma lucidum polysaccharide, an extract from ganoderma lucidum, exerts suppressive effect on cervical cancer cell malignancy through mitigating epithelial-mesenchymal and JAK/STAT5 signaling pathway [J]. *Pharmacology*, 2020, 105(7-8): 461-470
- Yao Z, Xu X, Huang Y. Daidzin inhibits growth and induces apoptosis through the JAK2/STAT3 in human cervical cancer HeLa cells [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(12): 7077-7081
- Xue JF, Zhu L, Jiao Y, *et al.* The effect of Chaihu-shugan-san on cytotoxicity induction and PDGF gene expression in cervical cancer cell line HeLa in the presence of paclitaxel + cisplatin [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2021, 67(3): 143-147
- Lin R, Hu X, Chen S, *et al.* Naringin induces endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis, inhibits β -catenin pathway and arrests cell cycle in cervical cancer cells [J]. *Acta Biochim Pol*, 2020, 67

(2): 181 – 188

- 17 梅凡, 姚峰, 朱磊, 等. 桃叶珊瑚苷对肺癌细胞增殖、侵袭的抑制作用及对 TGF- β 1/SOX7 通路的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(4): 10 – 14
- 18 Shao S, Li S, Liu C, *et al.* Toosendanin induces apoptosis of MKN-45 human gastric cancer cells partly through miR23a3p mediated downregulation of BCL2 [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(3): 1793 – 1802
- 19 黄建棋, 郭文利, 范伟民, 等. miR-4715-5p 通过靶向 MUC1 基因对乳腺癌细胞迁移和增殖的影响 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(1): 47 – 52
- 20 Yu MC, Ding GY, Ma P, *et al.* CircRNA UBAP2 serves as a sponge of miR-1294 to increase tumorigenesis in hepatocellular carcinoma through regulating c-Myc expression [J]. Carcinogenesis, 2021, 42(10): 1293 – 1303
- 21 Li C, Wang G, Ma X, *et al.* Upregulation of exosomal circPLK1 promotes the development of non-small cell lung cancer through the miR-1294/high mobility group protein A1 axis [J]. Bioengi-

neered, 2022, 13(2): 4185 – 4200

- 22 Chen R, Liang F, Yan J, *et al.* CircCDK17 knockdown inhibits tumor progression and cell glycolysis by downregulating YWHAZ expression through sponging miR-1294 in cervical cancer [J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 24
- 23 Xie J, Guo T, Zhong Z, *et al.* ITGB1 drives hepatocellular carcinoma progression by modulating cell cycle process through PXN/YWHAZ/Akt pathways [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 711149
- 24 Che Y, Li Y, Zheng F, *et al.* TRIP4 promotes tumor growth and metastasis and regulates radiosensitivity of cervical cancer by activating MAPK, PI3K/Akt, and hTERT signaling [J]. Cancer Lett, 2019, 452: 1 – 13
- 25 Wang W, Guo X, Dan H. α 2A-adrenergic receptor inhibits the progression of cervical cancer through blocking PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 10535 – 10546

(收稿日期: 2022-04-09)

(修回日期: 2022-06-08)

(接第 63 页)

- 2 Ochi H, Fujihara K. Demyelinating diseases in Asia [J]. Curr Opin Neurol, 2016, 29(3): 222 – 228
- 3 Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: acute, preventive, and symptomatic [J]. Curr Treat Options Neurol, 2016, 18(2): 2 – 15
- 4 Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, *et al.* International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Neurology, 2015, 85(2): 177 – 189
- 5 Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, *et al.* Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Mult Scler, 2016, 22(11): 1413 – 1420
- 6 Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system [J]. Neurol Res Int, 2012, 2012: 1 – 13
- 7 Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, *et al.* Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019, 7(1): 1 – 9
- 8 Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later [J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1366(1): 20 – 39
- 9 Trebst C, Jarius S, Berthele A, *et al.* Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the neuromyelitis optica study group (NEMOS) [J]. J Neurol, 2014, 261(1): 1 – 16
- 10 刘瑞华, 李艳, 杜艳皎, 等. 不同自身抗体视神经脊髓炎谱系疾病患者的临床特点 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(4): 266 – 269
- 11 Pereira WLCJ, Reiche EMV, Kallaur AP, *et al.* Frequency of autoimmune disorders and autoantibodies in patients with neuromyelitis op-

tica [J]. Acta Neuropsychiatr, 2017, 29(3): 170 – 178

- 12 贾红娟, 叶静, 赵义, 等. 抗核抗体谱阳性的视神经脊髓炎患者的临床和磁共振特征分析 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(43): 3042 – 3045
- 13 Chang VTW, Chang HM. Review: recent advances in the understanding of the pathophysiology of neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2020, 46(3): 199 – 218
- 14 Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: pathogenesis, treatment, and experimental models [J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 27: 412 – 418
- 15 汤超, 张刚, 秦新月. 视神经脊髓炎谱系疾病的临床特点及复发影响因素 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(6): 963 – 966
- 16 Orman G, Wang KY, Pekcevik Y, *et al.* Enhancing brain lesions during acute optic neuritis and/or longitudinally extensive transverse myelitis may portend a higher relapse rate in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2017, 38(5): 949 – 953
- 17 Mehdi-pour – Dastjerdi R, Ashtari F, Shaygannejad V, *et al.* The pathologic and diagnostic in magnetic resonance imaging of brain and cervical spine of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Iran J Neurol, 2018, 17(2): 58 – 63
- 18 Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, *et al.* Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients [J]. J Neuroinflammation, 2012, 9(14): 2 – 17
- 19 Kunchok A, Malpas C, Nytrova P, *et al.* Clinical and therapeutic predictors of disease outcomes in AQP4-IgG + neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 38: 1 – 8

(收稿日期: 2022-04-14)

(修回日期: 2022-05-06)