

DOI:10.13350/j.cjpb.240707

• 论著 •

橄榄苦苷调节 Notch/Hes-1 信号通路对 HPV 阳性 宫颈癌细胞活力与凋亡的影响

刘晓彤*, 魏茜雪, 王兰

(中国医科大学附属第一医院盛京医院妇科肿瘤病房, 辽宁沈阳 110000)

【摘要】 目的 探究橄榄苦苷(OLE)对人乳头状瘤病毒(HPV)阳性宫颈癌细胞活力与凋亡的影响及其对 Notch/Hes-1 信号通路的调控机制。**方法** 将人宫颈癌细胞 HeLa229 随机分为 HeLa229 组、OLE 低浓度组(OLE-L 组)、OL 中浓度组(OLE-M 组)、OL 高浓度组(OLE-H 组)和 OL-H+Notch 激活剂(Jagged1)组(OLE-H+Jagged1 组);采用 CCK-8 法和克隆平板检测各组细胞的存活率及克隆数量;采用 Transwell 实验检测各组细胞的迁移情况;采用 MTT 比色法测定各组细胞活力;采用流式细胞术检测各组细胞的凋亡情况;采用蛋白免疫印迹(Western blot)检测各组细胞中 Notch/Hes-1 信号通路相关蛋白的表达水平。**结果** 与 HeLa229 组相比,OLE-L 组、OLE-M 组和 OLE-H 组细胞存活率、克隆数量、细胞迁移数量、细胞活力以及细胞中 Notch、Hes-1 蛋白表达水平均降低($P<0.05$),而细胞凋亡率升高($P<0.05$);Jagged1 的加入逆转了高浓度 OLE 对 HeLa229 细胞增殖、凋亡等指标的影响,且细胞中 Notch、Hes-1 蛋白表达水平升高($P<0.05$)。**结论** OLE 能够抑制 HPV 阳性宫颈癌细胞活力,促进其凋亡,这可能与 Notch/Hes-1 信号通路被抑制有关。

【关键词】 橄榄苦苷;Notch/Hes-1 信号通路;HPV 阳性宫颈癌

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)07-0779-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Jul.;19(7):779-783.]

Effects of oleuropein on the vitality and apoptosis of HPV positive cervical cancer cells by regulating the Notch/Hes-1 signaling pathway

LIU Xiaotong, WEI Qixue, WANG Lan (Department of Gynecologic Oncology, Shengjing Hospital, Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of oleuropein (OLE) on the vitality and apoptosis of human papillomavirus (HPV) positive cervical cancer cells and its regulatory mechanism on the Notch/Hes-1 signaling pathway.

Methods Human cervical cancer cells HeLa229 were randomly separated into HeLa229 group, OLE low concentration group (OLE-L group), OL medium concentration group (OLE-M group), OL high concentration group (OLE-H group), and OL-H+Notch activator (Jagged1) group (OLE-H+Jagged1 group); Using CCK-8 method and cloning plate to detect the survival rate and number of clones of cells in each group; Using Transwell experiment to detect the migration of cells in each group; Using MTT colorimetric method to determine the cell viability of each group; Using flow cytometry to detect the apoptosis of cells in each group; Using western blot to detect the expression levels of Notch/Hes-1 signaling pathway related proteins of cells in each group. **Results** Compared with the HeLa229 group, the cell survival rate ($79.88 \pm 3.21, 63.12 \pm 2.62, 50.91 \pm 2.07$), clone number ($161.99 \pm 7.11, 131.47 \pm 5.41, 97.09 \pm 4.66$), cell migration number ($86.53 \pm 3.17, 62.92 \pm 2.66, 51.38 \pm 2.17$), cell viability ($0.66 \pm 0.05, 0.50 \pm 0.04, 0.31 \pm 0.02$), and Notch ($0.86 \pm 0.07, 0.64 \pm 0.05, 0.50 \pm 0.04$) and Hes-1 ($0.78 \pm 0.06, 0.61 \pm 0.05, 0.43 \pm 0.03$) protein expression levels in the OLE-L group, OLE-M group, and OLE-H group decreased ($P<0.05$), while the cell apoptosis rate increased ($26.74 \pm 2.97, 44.12 \pm 4.11, 59.04 \pm 5.82$) ($P<0.05$); the addition of Jagged1 reversed the effects of high concentration of OLE on indicators such as proliferation and apoptosis of HeLa229 cells, and the expression levels of Notch and Hes-1 proteins in the cells increased ($P<0.05$). **Conclusion** OLE can inhibit the activity of HPV positive cervical cancer cells and promote their apoptosis, which may be related to the inhibition of the Notch/Hes-1 signaling pathway.

【Keywords】 oleuropein; Notch/Hes-1 signaling pathway; HPV positive cervical cancer

* 宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤疾病,其发病率仅次于乳腺癌,人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是公认的导致宫颈上皮细胞癌变的

* **【通讯作者(简介)】** 刘晓彤(1990-),女,辽宁本溪人,本科,护师,从事妇科肿瘤临床工作研究。E-mail:xt1990m@126.com

重要因素,HPV感染能够促进宫颈上皮细胞发生恶性转化进而发展为宫颈癌^[1-2]。早期宫颈癌患者无明显症状,发展至晚期会出现接触性出血、异常阴道出血等临床症状,严重者还会压迫直肠、膀胱,引发输尿管梗阻、肾功能损坏等并发症,对患者的生命质量及安全构成威胁^[3-5]。因此寻找能够调控HPV阳性宫颈癌细胞活力、凋亡的信号通路及药物将有利于改善宫颈癌的治疗效果及患者的预后状态。橄榄苦苷(Oleuropein,OLE)是从橄榄叶中提取的一种天然活性成分,OLE作用于人体时能够发挥抗菌、消炎以及抗氧化损伤等作用^[6],同时也能够抑制结肠癌、肝癌等多种癌细胞的迁移及侵袭并促进其凋亡,具有一定的抗癌作用^[7-8]。而近来有相关研究表明,OLE主要是通过AKT信号通路、caspase途径等来发挥对恶性肿瘤细胞的调控作用^[9]。Notch信号通路是一种高度保守的信号转导通路,广泛存在于多种组织及器官中,能够起到调控细胞增殖、分化和凋亡的作用^[10],Hes-1是Notch的下游靶基因,其与Notch结合所形成的Notch/Hes-1信号通路能够进行细胞间信息的传递,参与并调控肺癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤疾病的发生及发展过程^[11-12]。但目前关于OLE对HPV阳性宫颈癌细胞的活力及凋亡的影响规律研究较少,因此本研究基于Notch/Hes-1信号通路探究OLE对HPV阳性宫颈癌细胞活力与凋亡的影响机制,旨在寻找此类患者的新治疗靶点。

材料与方法

1 材料

OLE(纯度 $\geq 98\%$,货号:YT61988,北京伊塔生物科技有限公司);人宫颈癌细胞HeLa229(HPV-18阳性)(货号:QY-x1220,上海齐一生物科技有限公司);RPMI-1640培养基(货号:PM150110,武汉益普生物科技有限公司);胎牛血清(货号:FBS500-S,上海联迈生物工程有限公司);Jagged1(货号:RP00877,武汉爱博泰克生物科技有限公司);CCK-8细胞增殖/毒性检测试剂盒(货号:KTA1020,武汉亚科因生物技术有限公司);ECL试剂盒(货号:E411-04/05,南京诺唯赞生物科技股份有限公司);噻唑蓝(MTT)(货号:YT1468,北京伊塔生物科技有限公司);二甲基亚砜(DMSO)(货号:276855,上海睿安生物科技有限公司);Notch(货号:ab155437)、Hes-1(货号:ab108937)、GADPH(货号:ab181602)一抗和过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗(货号:ab205718)均购自美国abcam公司;酶标仪(型号:M5/M5e,上海美谷分子仪器有限公司);BD FACSCalibur流式细胞仪(美国BD公司)。

2 方法

2.1 细胞培养 采用含有10% FBS和1% P/S的RPMI-1640培养基培养HeLa229细胞,培养箱参数设置为37℃、5% CO₂,培养至细胞密度达到80%~90%时进行传代。收集传至第3代且具有良好生长状态的细胞用于后续实验。

2.2 细胞分组及处理 将上述HeLa229细胞随机分为HeLa229组、OLE低浓度组(OLE-L组)、OL中浓度组(OLE-M组)、OL高浓度组(OLE-H组)和OL-H+Notch激活剂(Jagged1)组(OLE-H+Jagged1组)。HeLa229组细胞采用RPMI-1640培养基正常培养;OLE-L组、OLE-M组和OLE-H组细胞分别采用5 mg/mL、10 mg/mL和20 mg/mL的OLE培养^[13];OLE-H+Jagged1组细胞采用20 mg/mL的OLE和10 μ mol/L Jagged1培养^[14]。

2.3 CCK-8检测各组细胞增殖情况 将方法2.2各组HeLa229细胞以 1×10^4 /孔的密度接种至96孔板上(2×10^3 个细胞/孔),每孔中加入100 μ L培养液,待培养至48 h后再加入10 μ L的CCK-8溶液,孵育2 h。孵育结束后采用酶标仪于450 nm波长处测定培养液吸光度,计算细胞存活率。

2.4 克隆平板检测各组细胞克隆形成情况 按照方法2.2分组将HeLa229细胞分别接种至12孔板中(500个细胞/孔),培养14 d。培养结束后弃去培养基,用4%甲醛固定细胞30 min,随后加入0.1%的结晶紫溶液染色,染色15 min后用PBS洗涤,并于显微镜下观察细胞菌落形成情况并计数。

2.5 Transwell实验检测各组细胞迁移情况 将方法2.2中各组HeLa229细胞接种至Transwell上室中(2×10^4 个细胞/孔)并加入200 μ L无血清培养基,下室加入含有10%胎牛血清的培养基750 μ L,并于37℃、5%CO₂条件下培养24 h,培养结束后采用4%多聚甲醛固定迁移至膜外的细胞,用1%结晶紫染色并经PBS洗涤,于显微镜下对迁移至膜外的细胞进行计数。

2.6 MTT比色法测定法测定细胞活力 将各组HeLa229细胞与10 μ L MTT溶液混合,在室温下孵育4 h,随后弃去培养基并在每孔中加入100 μ L DMSO振荡10 min以混合充分。使用酶标仪在600 nm处测量光密度(optical density, OD)以表示细胞活力。

2.7 流式细胞术检测各组细胞凋亡 按方法2.2中各组HeLa229细胞接种至6孔板中培养,待细胞融合率达到80%后对其进行重悬、收集、洗涤并加入5 μ L Annexin V和5 μ L碘化丙啶(PI),充分混合,于避光条件下孵育30 min。采用流式细胞仪检测各组细胞

凋亡情况,并计算细胞凋亡率。

2.8 Western blot 检测各组细胞中 Notch/Hes-1 信号通路相关蛋白的表达 取方法 2.2 中各组 HeLa229 细胞,弃去培养液并提取细胞中总蛋白,并采用 BCA 试剂盒测定总蛋白含量。将细胞置于 98 ℃ 下煮沸 10 min 使其变性,将变性蛋白样品通过 10% SDS-PAGE 凝胶电泳进行分离,对吼转移至 PVDF 膜,并在室温条件下用 5% 脱脂奶粉封闭膜 1 h,再于 4 ℃ 温度下与一抗稀释液(Notch、Hes-1 和 GAPDH 稀释倍数 1 : 2000)孵育过夜,再与山羊抗兔二抗(1 : 500)于室温下孵育 2 h,用 ECL 试剂盒显色后,以 GAPDH 为内参蛋白,通过凝胶成像系统和 Image J 软件分析蛋白条带的灰度值,得到蛋白表达量。

3 统计学分析

本文数据均采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行处理分析,符合正态分布的计量资料采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)的相形式表示。多组间比较用单因素方差分析,两两组间多重比较用 Tukey's 事后检验。以 $P < 0.05$ 表示为差异有统计学意义。

结 果

1 OLE 对 HeLa229 细胞增殖的影响

相较于 HeLa229 组,OLE-L 组、OLE-M 组和 OLE-H 组细胞存活率及克隆数量均有不同程度的降低($P < 0.05$),而 OLE-H+Jagged1 组细胞存活率及克隆数量高于 OLE-H 组($P < 0.05$)。见图 1 和表 1。

表 1 各组细胞的存活率和克隆形成数量($n=5, \bar{x} \pm s$)
Table 1 Survival rate and number of clone formation in each group of cells

组别 Group	细胞存活率(%) Cell survival rate	克隆数量(个) No. of clones
HeLa229 组	97.92±4.88	192.66±8.72
OLE-L 组	79.88±3.21 [*]	161.99±7.11 [*]
OLE-M 组	63.12±2.62 ^{*#}	131.47±5.41 ^{*#}
OLE-H 组	50.91±2.07 ^{*#}	97.09±4.66 ^{*#}
OLE-H+Jagged1 组	86.88±4.46 ^{*#△}	182.83±8.10 ^{*#△}

注:与 HeLa229 组相比,^{*} $P < 0.05$;与 OLE-L 组相比,[#] $P < 0.05$;与 OLE-H 组相比,[△] $P < 0.05$ 。

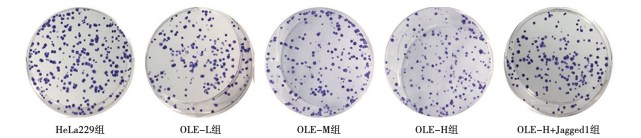


图 1 各组细胞克隆形成能力
Fig. 1 Cloning ability of each group of cells

2 OLE 对 HeLa229 细胞迁移能力的影响

OLE-L 组、OLE-M 组和 OLE-H 组细胞迁移细胞数少于 HeLa229 组($P < 0.05$),而 OLE-H +

Jagged1 组细胞迁移细胞数多于 OLE-H 组($P < 0.05$)。见图 2 和表 2。

表 2 各组 HeLa229 细胞迁移数量($n=5, \bar{x} \pm s$)
Table 2 Migration quantity of HeLa229 cells in each group

组别 Group	迁移细胞数(个) No. of migrating cells
HeLa229 组	121.73±5.22
OLE-L 组	86.53±3.17 [*]
OLE-M 组	62.92±2.66 ^{*#}
OLE-H 组	51.38±2.17 ^{*#}
OLE-H+Jagged1 组	104.59±4.71 ^{*#△}

注:与 HeLa229 组相比,^{*} $P < 0.05$;与 OLE-L 组相比,[#] $P < 0.05$;与 OLE-H 组相比,[△] $P < 0.05$ 。

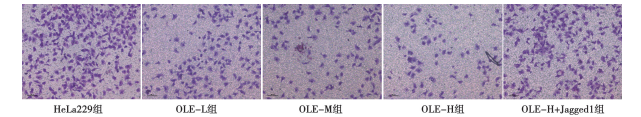


图 2 Transwell 实验检测各组 HeLa229 细胞迁移情况
Fig. 2 Transwell experiment to detect the migration of HeLa229 cells in each group

3 OLE 对 HeLa229 细胞活力的影响

OLE-L 组、OLE-M 组和 OLE-H 组 OD 值低于 HeLa229 组($P < 0.05$),而 OLE-H+Jagged1 组 OD 值高于 OLE-H 组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 OLE 对 HeLa229 细胞活力的影响($n=5, \bar{x} \pm s$)
Table 3 Effect of OLE on the viability of HeLa229 cells

组别 Group	OD 值 OD value
HeLa229 组	0.87±0.07
OLE-L 组	0.66±0.05 [*]
OLE-M 组	0.50±0.04 ^{*#}
OLE-H 组	0.31±0.02 ^{*#}
OLE-H+Jagged1 组	0.72±0.06 ^{*#△}

注:与 HeLa229 组相比,^{*} $P < 0.05$;与 OLE-L 组相比,[#] $P < 0.05$;与 OLE-H 组相比,[△] $P < 0.05$ 。

4 OLE 对 HeLa229 细胞凋亡率的影响

OLE-L 组、OLE-M 组和 OLE-H 组细胞凋亡率均高于 HeLa229 组($P < 0.05$),而 OLE-H+Jagged1 组细胞细胞凋亡率低于 OLE-H 组($P < 0.05$)。见图 3 和表 4。

表 4 各组 HeLa229 细胞的凋亡率($n=5, \bar{x} \pm s$)
Table 4 Apoptosis rates of HeLa229 cells in each group

组别 Group	细胞凋亡率(%) Cell apoptosis rate(%)
HeLa229 组	5.33±0.41
OLE-L 组	26.74±2.97 [*]
OLE-M 组	44.12±4.11 ^{*#}
OLE-H 组	59.04±5.82 ^{*#}
OLE-H+Jagged1 组	10.62±1.05 ^{*#△}

注:与 HeLa229 组相比,^{*} $P < 0.05$;与 OLE-L 组相比,[#] $P < 0.05$;与 OLE-H 组相比,[△] $P < 0.05$ 。

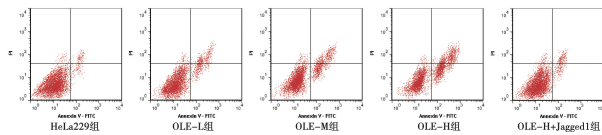


图3 流式细胞术检测各组 HeLa229 细胞凋亡
Fig. 3 Flow cytometry detection of HeLa229 cell apoptosis in each group

5 OLE 对各组细胞中 Notch/Hes-1 信号通路相关蛋白表达水平的影响

与 HeLa229 组相比,OLE-L 组、OLE-M 组和 OLE-H 组细胞中 Notch 和 Hes-1 蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$),与 OLE-H 组相比,OLE-H+Jagged1 组细胞中 Notch 和 Hes-1 蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$)。见图 4 和表 5。

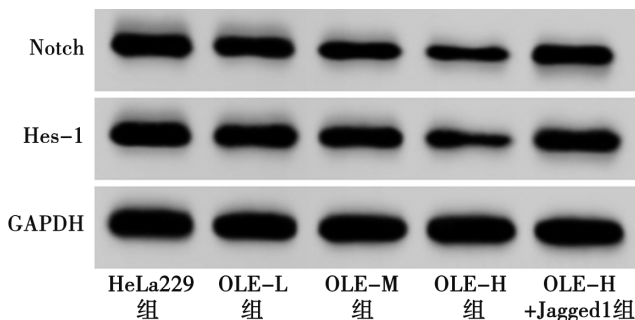


图4 各组 HeLa229 细胞中 Notch/Hes-1 信号通路相关蛋白的表达条带
Fig. 4 Expression bands of Notch/Hes-1 signaling pathway related proteins in HeLa229 cells of each group

表5 各组 HeLa229 细胞中 Notch/Hes-1 信号通路
相关蛋白表达水平 ($n=5, \bar{x} \pm s$)
Table 5 Expression levels of Notch/Hes-1 signaling pathway
related proteins in HeLa229 cells of each group

组别 Group	Notch	Hes-1
HeLa229 组	1.03 ± 0.03	0.97 ± 0.02
OLE-L 组	0.86 ± 0.07 *	0.78 ± 0.06 *
OLE-M 组	0.64 ± 0.05 * #	0.61 ± 0.05 * #
OLE-H 组	0.50 ± 0.04 * #	0.43 ± 0.03 * #
OLE-H+Jagged1 组	0.89 ± 0.07 * △	0.82 ± 0.07 * △

注:与 HeLa229 组相比, * $P < 0.05$; 与 OLE-L 组相比, # $P < 0.05$; 与 OLE-H 组相比, △ $P < 0.05$ 。

讨论

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,其中 HPV 感染在宫颈癌上皮细胞的恶化中发挥着重要作用,伴有 HPV 阳性的患者通常阴道菌群及宫颈上皮微环境失衡,此状态将促进宫颈癌的发生,威胁患者的生命健康^[15-16]。因此寻找 HPV 阳性宫颈癌的治疗靶点及药物具有重要意义。OLE 是一种水溶性的酚类物质,主要存在于橄榄叶、未成熟的橄榄果以及初榨橄榄油中^[17]。相关研究表明,OLE 结构中存在芳香环,因此具有植物雌激素作用,作为治疗药物作用于心、肝、肾

等组织损伤患者时,能够起到抗炎、抗氧化应激损伤等治疗效果^[18]。此外,OLE 还能够通过调控 Wnt/ β -catenin 等信号传导通路抑制卵巢癌、子宫颈癌等恶性肿瘤疾病的发生及发展,表现出抗癌作用^[19],并且连婧汝等^[20]的研究结果显示,OLE 能够通过抑制 ERK1/2 信号通路而对乳腺癌细胞增殖起到强烈的抑制作用。基于此,本研究探讨了 OLE 对 HPV 阳性宫颈癌细胞增殖及凋亡的影响机制。结果显示,随着 OLE 浓度的增大,HeLa229 细胞的存活率、克隆数量、迁移数量、细胞活力均逐渐降低,而细胞凋亡率升高。此结果初步说明,OLE 能够抑制 HeLa229 细胞增殖,促进其凋亡,进而对宫颈癌的发生及发展起到抑制作用。为进一步了解 OLE 的具体作用机制,本研究继续探究了 Notch/Hes-1 信号通路对 HeLa229 细胞的调控机制。

Notch/Hes-1 信号通路被证实参与影响了心血管、神经退行性疾病等多种疾病的发生及发展进程^[21],其主要是通过调控细胞的增殖、凋亡等来影响疾病进展,在结肠癌、前列腺癌等恶性肿瘤疾病的形成过程中也发挥着调控作用^[22-23]。本研究中,OLE-L 组、OLE-M 组和 OLE-H 组细胞中 Notch、Hes-1 蛋白表达水平均低于 HeLa229 组,提示 OLE 能够对 Notch/Hes-1 信号通路起到抑制作用。最后本研究在高浓度 OLE 处理的基础上添加了 Notch 激活剂 Jagged1,结果显示,Jagged1 的加入使细胞中 Notch、Hes-1 蛋白表达水平升高,并且逆转了高浓度 OLE 对 HeLa229 细胞增殖、凋亡等指标的影响。这表明 OLE 可能通过抑制 Notch/Hes-1 信号通路来抑制 HeLa229 细胞的增殖及活力,并促进其凋亡,进而对 HPV 阳性宫颈癌的发生及发展起到抑制作用。Lian 等^[24]的研究结果也显示,下调宫颈癌细胞中 Notch1 和 Hes-1 的表达水平能够抑制宫颈癌细胞的增殖及细胞活力,与本研究结果一致。

综上所述,OLE 可能通过抑制 Notch/Hes-1 信号通路来抑制 HeLa229 细胞活力并促进其凋亡。本研究为 HPV 阳性宫颈癌的治疗提供了新靶点。但本研究仅探讨了 OLE 基于 Notch/Hes-1 这一条信号通路对 HeLa229 细胞的调控作用,而其它可能存在的信号通路的调控机制将在后续的研究中进一步研究。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 高慧芬, 林琳, 钱木英, 等. 宫颈高危型 HPV 感染患者阴道微环境及外周血免疫因子表达[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30

- (2):424-429.
- [3] Smith ES, Moon AS, Ohanlon R, et al. Radical trachelectomy for the treatment of early-stage cervical cancer: a systematic review [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(3):533-542.
- [4] Nitecki R, Ramirez PT, Frumovitz M, et al. Survival after minimally invasive vs open radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7):1019-1027.
- [5] 宋蓉蓉, 倪观太, 陈琨, 等. miRNA199、miR-127 在 HPV 感染宫颈癌组织中的表达及意义 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(5):512-513.
- [6] 曹位平, 郭建淑, 冯文静, 等. 橄榄苦苷对缺血再灌注大鼠心肌急性炎症损伤的保护作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(16):1940-1945.
- [7] Lu HY, Zhu JS, Xie J, et al. Hydroxytyrosol and oleuropein inhibit migration and invasion via induction of autophagy in ER-positive breast cancer cell lines (MCF7 and T47D) [J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73(2):350-360.
- [8] Lu HY, Zhu JS, Zhang Z, et al. Hydroxytyrosol and oleuropein inhibit migration and invasion of MDA-MB-231 triple negative breast cancer cell via induction of autophagy [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2019, 19(16):1983-1990.
- [9] 李铖, 孙红玲, 顾超. 橄榄苦苷通过 circMBOAT2/miR-106a-5p 信号通路调控口腔鳞癌细胞 CAL27 增殖和凋亡的机制 [J]. *西部医学*, 2022, 34(11):1588-1594.
- [10] Katoh M, Katoh M. Precision medicine for human cancers with Notch signaling dysregulation (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(2):279-297.
- [11] 张赛, 宋正阳, 王淑远, 等. 三七总皂苷通过 Notch3/Hes-1/p27Kip1 信号通路抑制低氧性肺动脉高压大鼠肺血管重构 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(2):209-214.
- [12] Shen Q, Reedijk M. Notch signaling and the breast cancer micro environment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1287(30):183-200.
- [13] Xing C, Xu L, Yao Y. Beneficial role of oleuropein in sepsis-induced myocardial injury. Possible Involvement of GSK-3 β /NF- κ B pathway [J]. *Acta Cir Bras*, 2021, 36(1):1-10.
- [14] Luo Y, Yu X, Zhao P, et al. Effects of resveratrol on tight junction proteins and the Notch1 Pathway in an HT-29 cell model of inflammation induced by lipopolysaccharide [J]. *Inflammation*, 2022, 45(6):2449-2464.
- [15] 杨一, 陈雪梅, 朱争艳. HPV 阳性宫颈癌组织中 miR-34b 的表达水平及其临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(19):3448-3452.
- [16] 李丹萍, 李宗民, 张丽峡, 等. 血清 miR-18a, miR-485-5p 对 HPV 阳性宫颈癌的诊断价值 [J]. *中华全科医学*, 2023, 21(2):263-266.
- [17] Zheng SJ, Huang KL, Tong T. Efficacy and mechanisms of oleuropein in mitigating diabetes and diabetes complications [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(22):6145-6155.
- [18] Nediani C, Ruzzolini J, Romani A, et al. Oleuropein, a bioactive compound from oleaeuropaea l, as a potential preventive and therapeutic agent in non-communicable diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(12):578-579.
- [19] 黄德旭, 包义明. 橄榄苦苷通过下调 miR-720 抑制卵巢癌细胞增殖并诱导其凋亡的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(15):1778-1881.
- [20] 连婧汝, 杨建梅, 徐玮, 等. 橄榄苦苷调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对裸鼠子宫颈癌移植瘤生长的作用 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2020, 42(9):18-22.
- [21] Zhang S, Cui Z. MicroRNA-34b-5p inhibits proliferation, stemness, migration and invasion of retinoblastoma cells via Notch signaling [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3):255-256.
- [22] Reichrath J, Reichrath S. Notch signaling in prevention and therapy: fighting cancer with a two-sided sword [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1287(25):1-7.
- [23] Cheng JW, Duan LX, Yu Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells promote prostate cancer cell stemness via cell-cell contact to activate the Jagged1/Notch1 pathway [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1):87-88.
- [24] Lian H, Hui Y, Xiao PT, et al. Baicalein suppresses the proliferation of human cervical cancer cells via Notch 1/Hes signaling pathway [J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(6):1216-1220.

【收稿日期】 2024-01-29 【修回日期】 2024-04-10

(上接 778 页)

- [17] Xu J, Wang P, Li Z, et al. IRF3-binding lncRNA-ISIR strengthens interferon production in viral infection and autoinflammation [J]. *Cell Rep*, 2021, 37(5):109926.
- [18] Meischel T, Fritzlir S, Villalon-Letelier F, et al. IFITM proteins that restrict the early stages of respiratory virus infection do not influence late-stage replication [J]. *J Virol*, 2021, 95(20):e0083721.
- [19] Buccini DF, Roriz BC, Rodrigues JM, et al. Antimicrobial peptides could antagonize uncontrolled inflammation via Toll-like 4 receptor [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10:1037147.
- [20] Guan W, Xu DW, Yang SG, et al. Observation of intestinal flora diversity with the parasites infection process in a nonlethal malaria model of BALB/c mice induced by *Plasmodium yoelii* 17XNL strain [J]. *Decod Infect Transm*, 2023, 1:100004.
- [21] Zhou X, Wang W, Cui F, et al. Extracellular vesicles derived from *Echinococcus granulosus* hydatid cyst fluid from patients: isolation, characterization and evaluation of immunomodulatory functions on T cells [J]. *Int J Parasitol*, 2019, 49(13-14):1029-1037.

【收稿日期】 2024-02-04 【修回日期】 2024-04-26