doi:10.11659/jjssx.07E021090

·基础研究·

YAP1 和 HIF-1α 表达对宫颈鳞癌患者预后的评估价值

苗津东,张丹英,程 雯,俞 瑾,俞超芹 (中国人民解放军海军军医大学第一附属医院中医妇科,上海 200433)

[摘 要] **目的** 分析宫颈鳞癌患者肿瘤组织中 Yes 相关蛋白 1(YAP1)和缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)的表达情况及其对患者预后的评估价值。**方法** 收集 85 例宫颈鳞癌患者的宫颈癌组织(宫颈癌组)及 85 例子宫肌瘤患者的正常宫颈组织(对照组),采用免疫组织化学法检测 YAP1 和 HIF-1α 的表达情况。分析患者年龄、肿瘤直径、分化程度、TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移等临床特征与 YAP1、HIF-1α 表达的关系,并分析两种蛋白表达水平与患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的关系。**结果** 宫颈癌组 YAP1 和 HIF-1α 阳性表达率分别为 81.18% 和 84.71%,YAP1 和 HIF-1α 高表达率分别为 49.41% 和 54.12%,对照组中 YAP1 和 HIF-1α 几乎不表达或低表达,宫颈癌组 YAP1 和 HIF-1α 阳性表达率和高表达率均显著高于对照组($P<0.05$)。宫颈鳞癌组织中 YAP1 表达水平与肿瘤分化程度、TNM 分期、浸润深度有关($P<0.05$),HIF-1α 表达水平与 TNM 分期、浸润深度和淋巴结转移有关($P<0.05$)。*Log-Rank* 检验显示,YAP1 和 HIF-1α 低表达的患者 OS 和 PFS 均显著长于高表达患者($P<0.05$)。**结论** 宫颈鳞癌组织中 YAP1 和 HIF-1α 高表达,与肿瘤分化程度、TNM 分期、浸润深度和淋巴结转移等临床特征相关,且 YAP1 和 HIF-1α 高表达可能提示预后不良。

[关键词] 宫颈癌;鳞癌;Yes 相关蛋白 1;缺氧诱导因子-1α;预后;免疫组织化学法
[中图分类号] R737.33 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-07-15

Evaluation value of YAP1 and HIF-1α expressions on prognosis of cervical squamous cell carcinoma patients

MIAO Jin-dong, ZHANG Dan-ying, CHENG Wen, YU Jin, YU Chao-qin (Gynecology of Chinese Medicine, First Affiliated Hospital of Naval Medical University of PLA, Shanghai 200433, China)

Abstract: Objective To analyze the expressions of Yes-associated protein 1 (YAP1) and hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) in the tumor tissue of patients with cervical squamous cell carcinoma and their evaluation value for prognosis of patients. **Methods** The cervical

[基金项目] 上海市科委中医引导项目(19401930200)
[通信作者] 俞超芹,E-mail:chqyu81@163.com

[8] Rhoton AL Jr. The cerebrum. Anatomy [J]. Neurosurgery, 2007, 61(1 Suppl):37-118. doi:10.1227/01.NEU.0000255490.88321.CE.
[9] Spina A, Gagliardi F, Bailo M, et al. Comparative anatomical study on operability in surgical approaches to the anterior part of the third ventricle [J]. World Neurosurg, 2016, 95:457-463. doi:10.1016/j.wneu.2016.08.073.
[10] Bajada CJ, Lambon Ralph MA, Cloutman LL. Transport for language south of the Sylvian fissure: the routes and history of the main tracts and stations in the ventral language network [J]. Cortex, 2015, 69:141-151. doi:10.1016/j.cortex.2015.05.011.
[11] Shekari E, Goudarzi S, Shahriari E, et al. Extreme capsule is a bottleneck for ventral pathway[J]. IBRO Neurosci Rep, 2021, 10:42-50. doi:10.1016/j.ibneur.2020.11.002.
[12] Smith JB, Lee AK, Jackson J. The claustrum[J]. Curr Biol, 2020, 30(23):R1401-R1406. doi:10.1016/j.cub.2020.09.069.
[13] Viñas-Guasch N, Wu YJ. The role of the putamen in language: a meta-analytic connectivity modeling study[J]. Brain Struct Funct, 2017, 222(9):3991-4004. doi:10.1007/s00429-017-1450-y.
[14] Mithani K, Davison B, Meng Y, et al. The anterior limb of the internal capsule: anatomy, function, and dysfunction[J]. Behav Brain Res, 2020, 387:112588. doi:10.1016/j.bbr.2020.112588.
[15] Fenlon LR, Suarez R, Lynton Z, et al. The evolution, formation and connectivity of the anterior commissure[J]. Semin Cell Dev Biol, 2021, 118:50-59. doi:10.1016/j.semcdb.2021.04.009.
[16] Unterberger I, Bauer R, Walser G, et al. Corpus callosum and epilepsies [J]. Seizure, 2016, 37:55-60. doi:10.1016/j.seizure.2016.02.012.
[17] Kasowski H, Piepmeier JM. Transcallosal approach for tumors of the lateral and third ventricles[J]. Neurosurg Focus, 2001, 10(6):E3. doi:10.3171/foc.2001.10.6.4.
[18] Benear SL, Ngo CT, Olson IR. Dissecting the fornix in basic memory processes and neuropsychiatric disease: a review[J]. Brain Connect, 2020, 10(7):331-354. doi:10.1089/brain.2020.0749.
[19] Vitorino Araujo JL, Veiga JCE, Wen HT, et al. Comparative anatomical analysis of the transcallosal-transchoroidal and transcallosal-transforniceal-transchoroidal approaches to the third ventricle[J]. J Neurosurg, 2017, 127(1):209-218. doi:10.3171/2016.8.JNS16403.
[20] 刘宏斌,周厚杰,吴 涛,等. 胼胝体—穹窿间入路切除第三脑室肿瘤的显微解剖学特点[J]. 广西医学,2018,40(19):3. doi:10.11675/j.issn.0253-4304.2018.19.17.
[21] Rhoton AL Jr. The lateral and third ventricles[J]. Neurosurgery, 2002, 51(Suppl 1):S207-S271. doi:10.1227/01.NEU.0000028161.91504.4F.
[22] Cikla U, Swanson KI, Tumturk A, et al. Microsurgical resection of tumors of the lateral and third ventricles: operative corridors for difficult-to-reach lesions[J]. J Neurooncol, 2016, 130(2):331-340. doi:10.1007/s11060-016-2126-9.

(编辑:贺绍梅)

carcinoma tissues of 85 patients with cervical squamous cell carcinoma (the cervical carcinoma group) and the normal cervical tissues of 85 patients with uterine fibroids (the control group) were collected, and immunohistochemical method was used to detect the expressions of YAP1 and HIF-1α. The relationship between the clinical characteristics including age, tumor diameter, differentiation degree, TNM stage, depth of invasion, lymph node metastasis and the expressions of YAP1 and HIF-1α was analyzed, and the relationship between the expressions of the two proteins and overall survival (OS) and progress-free survival (PFS) was also analyzed. **Results** In the cervical carcinoma group, the positive expression rates of YAP1 and HIF-1α were 81.18% and 84.71%, and the high expression rates of YAP1 and HIF-1α were 49.41% and 54.12%, respectively. The expression of YAP1 and HIF-1α were almost absent or low in the control group. The positive expression rates and high expression rates of YAP1 and HIF-1α in the cervical carcinoma group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The expression level of YAP1 in the cervical squamous cell carcinoma was correlated with the tumor differentiation degree, TNM stage and depth of invasion ($P<0.05$). The expression level of HIF-1α was correlated with TNM stage, depth of invasion and lymph node metastasis ($P<0.05$). *Log-Rank* tests showed that OS and PFS of patients with low expressions of YAP1 and HIF-1α were significantly longer than those in patients with high-expressions ($P<0.05$). **Conclusion** The expressions of YAP1 and HIF-1α in the cervical squamous cell carcinoma are high, which is related to the clinical characteristics such as tumor differentiation degree, TNM stage, depth of invasion and lymph node metastasis, and the high expressions of YAP1 and HIF-1α may indicate a poor prognosis.

Keywords: cervical carcinoma; squamous cell carcinoma; Yes-associated protein 1; hypoxia-inducible factor-1α; prognosis; immunohistochemistry method

宫颈癌是一种全球范围内发病率和病死率较高的妇科恶性肿瘤,我国每年宫颈癌新发病例高达135 000例,占全球的1/3[1]。绝大多数宫颈癌是由高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)持续感染引起,但越来越多的研究发现宫颈癌发生、发展、浸润和转移是由多因素、多通路共同导致的病理过程[2-3]。其中原癌基因、抑癌基因异常表达及缺氧是目前宫颈癌研究的热点。Yes相关蛋白1(Yes-associated protein 1,YAP1)是Hippo抑癌通路下游的重要蛋白,参与细胞生长、DNA修复等过程[4]。目前发现,YAP1在卵巢癌[5]、结直肠癌[6]等恶性肿瘤中呈高表达,并起到促癌作用。缺氧导致肿瘤细胞表达改变,进而导致肿瘤浸润和转移,这是恶性实体肿瘤的重要基本特征之一[7]。缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α,HIF-1α)是介导肿瘤细胞低氧反应的关键因子,能够促进肿瘤细胞糖酵解以适应缺氧微环境,从而促进肿瘤微血管形成、生长、转移[8-9]。目前国内外关于YAP1、HIF-1α与宫颈癌临床特征的相关性已有研究报道,但二者对宫颈鳞癌患者预后的评估价值尚未明确。本研究以85例宫颈鳞癌患者为研究对象,采用免疫组织化学法检测YAP1和HIF-1α的表达水平,并探讨其与患者临床特征和预后的相关性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院2017年1月~12月收治的85例宫颈鳞癌患者的病灶组织(宫颈癌组)和85例子宫肌瘤患者的正常宫颈组织(对照组)。纳入标准:①宫颈癌组经组织病理学诊断为宫颈鳞癌,对照组经病理学检查诊断为正常宫颈组织;②术前未接受放疗、化疗、靶向治疗或免疫治疗;③临床和随访资料完整。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②有宫颈手术史;③失访或其他原因死亡。宫颈癌组患者年龄26~79岁,平均(56.36±12.65)岁;对照组患者年龄24~75岁,平均(54.94±14.02)岁,2组患者年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会审核(CHEC2017-128),所有患者对本研究均知情同意。

1.2 方法

所有组织制成厚度4 μm的石蜡切片。采用免疫组织化学法检测组织中YAP1和HIF-1α的表达情况,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,分别以磷酸盐缓冲液和已知抗体阳性样本作为阴性和阳性对照。免疫组织化学法试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司,鼠抗人YAP1抗体和鼠抗人HIF-1α抗体均购自美国CST公司。YAP1和HIF-1α均主要表达于细胞浆和细胞核,以该部位出现淡黄色至棕褐色为阳性。YAP1和HIF-1α表达强度以染色强度和阳性细胞率判断。染色强度:无着色、浅黄色、棕黄色、棕褐色分别计为0分、1分、2分和3分;阳性细胞率:无阳性细胞、阳性细胞率低于10%、阳性细胞率为11%~50%、阳性细胞率为51%~75%、阳性细胞率在75%以上分别计为0分、1分、2分、3分和4分。以上述两者乘积作为最后结果,其中0~3分为低表达,3分以上为高表达。所有免疫组织化学切片和HE染色切片均由2名病理医师评定,结果不一致时经共同商议后确定。

1.3 观察指标

从患者术后出院之日起每月通过电话、微信等方式对患者进行随访,随访时间截至2020年12月。记

录所有患者总生存期(overall survival,OS)和无进展生存期(progress-free survival,PFS)。OS 指从确诊为宫颈鳞癌至因肿瘤引起患者死亡或随访结束的时间;PFS 指从患者接受治疗至宫颈鳞癌进展或患者死亡的时间。分析患者年龄、肿瘤直径、分化程度、TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移等临床特征与 YAP1、HIF-1α表达的关系,并分析两种蛋白表达水平与患者 OS 和 PFS 的关系。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学处理和分析。计量资料符合正态分布,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以率(%)表示,组间比较行χ^2检验。等级资料组间比较采用 *Kruskal-Wallis* 检验。采用 *Kaplan-Meier* 法绘制生存曲线并行 *Log-Rank* 检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同宫颈组织中 YAP1 和 HIF-1α 的表达

宫颈癌组 YAP1 和 HIF-1α 的阳性表达率分别为 81.18% 和 84.71%;对照组中 YAP1 不表达,HIF-1α 低表达,阳性表达率为 1.18%。宫颈癌组 YAP1 和 HIF-1α 阳性表达率显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图 1、表 1。宫颈癌组中 42 例(49.41%)YAP1 高表达,46 例(54.12%)HIF-1α 高表达,高表达率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 YAP1 和 HIF-1α 表达水平与临床特征的关系

宫颈鳞癌组织中 YAP1 表达水平与肿瘤分化程度、TNM 分期、浸润深度有关($P<0.05$),与患者年龄、肿瘤直径、淋巴结转移无关($P>0.05$)。宫颈鳞癌组织中 HIF-1α 表达水平与 TNM 分期、浸润深度和淋巴结转移有关($P<0.05$),与患者年龄、肿瘤直径、分化程度无关($P>0.05$),见表 2。

2.3 YAP1 和 HIF-1α 表达水平与患者预后的关系

Log-Rank 检验发现,YAP1 和 HIF-1α 低表达的患者 OS 显著长于高表达患者(χ^2 = 16.300、6.062,P = 0.000、0.014),YAP1 和 HIF-1α 低表达的患者 PFS 显著长于高表达患者(χ^2 = 4.655、4.244,P = 0.031、0.039),见表 3、4,图 2、3。

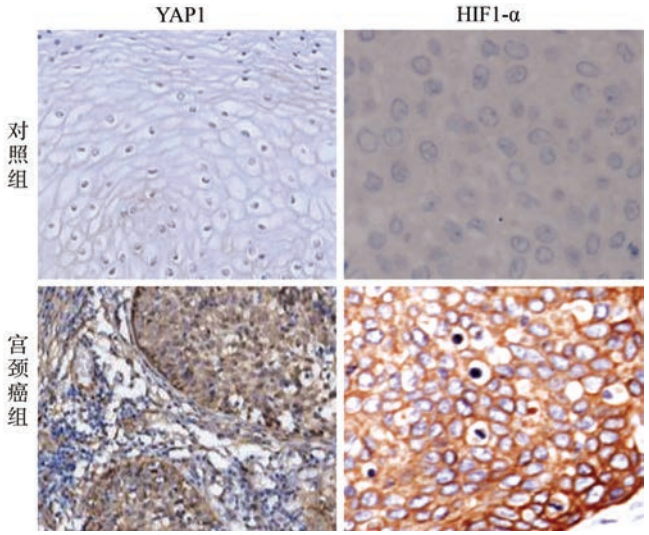


图 1 免疫组织化学法检测 YAP1 和 HIF-1α 的表达(×400)

表 1 患者 YAP1 和 HIF-1α 表达水平[n = 85,例(%)]

组别	YAP1		HIF-1α	
	阳性表达	高表达	阳性表达	高表达
宫颈癌组	69(81.18)	42(49.41)	72(84.71)	46(54.12)
对照组	0(0)	0(0)	1(1.18)	0(0)
χ^2	116.139	55.781	121.024	63.064
P	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 YAP1 和 HIF-1α 表达与临床特征的关系[例(%)]

临床特征		n	YAP1				HIF-1α			
			高表达	低表达	χ^2	P	高表达	低表达	χ^2	P
年龄	<50 岁	40	21(52.50)	19(47.50)	0.288	0.591	22(55.00)	18(45.00)	0.024	0.878
	≥50 岁	45	21(46.67)	24(53.33)			24(53.33)	21(46.67)		
肿瘤直径	≤5 cm	39	15(38.46)	24(61.54)	3.457	0.063	18(46.15)	21(53.85)	1.841	0.175
	>5 cm	46	27(58.70)	19(41.30)			28(60.87)	18(39.13)		
分化程度	低分化	33	8(24.24)	25(75.76)	17.916	0.000	21(63.64)	12(36.36)	1.974	0.373
	中分化	33	18(54.55)	15(45.45)			16(48.48)	17(51.52)		
	高分化	19	16(84.21)	3(15.79)			9(47.37)	10(52.63)		
TNM 分期	Ⅰ~Ⅱ期	50	16(32.00)	34(68.00)	14.727	0.000	16(32.00)	34(68.00)	23.923	0.000
	Ⅲ~Ⅳ期	35	26(74.29)	9(15.71)			30(85.71)	5(14.29)		
浸润深度	≤1/3 宫颈	37	13(35.13)	24(64.87)	5.343	0.021	14(37.84)	23(62.16)	6.994	0.008
	>1/3 宫颈	48	29(60.42)	19(39.58)			32(66.67)	16(33.33)		
淋巴结转移	是	51	29(56)86)	22(43.14)	2.832	0.092	35(68.63)	16(31.37)	10.811	0.001
	否	34	13(38.24)	21(61.76)			11(32.35)	23(67.65)		

表 3 YAP1 和 HIF-1α 表达水平与患者 OS 的关系(月)

表达	YAP1			HIF-1α		
状态	中位 OS	*S.E*	95% *CI*	中位 OS	*S.E*	95% *CI*
低表达	45.28	1.148	43.031~47.533	46.63	0.774	45.111~48.145
高表达	39.89	1.707	36.547~43.237	37.98	1.859	34.341~41.627

表 4 YAP1 和 HIF-1α 表达水平与患者 PFS 的关系(月)

表达	YAP1			HIF-1α		
状态	中位 OS	*S.E*	95% *CI*	中位 OS	*S.E*	95% *CI*
低表达	35.82	1.277	33.315~38.320	35.47	1.541	32.446~38.486
高表达	28.62	1.885	24.925~32.313	29.52	1.684	26.214~32.817

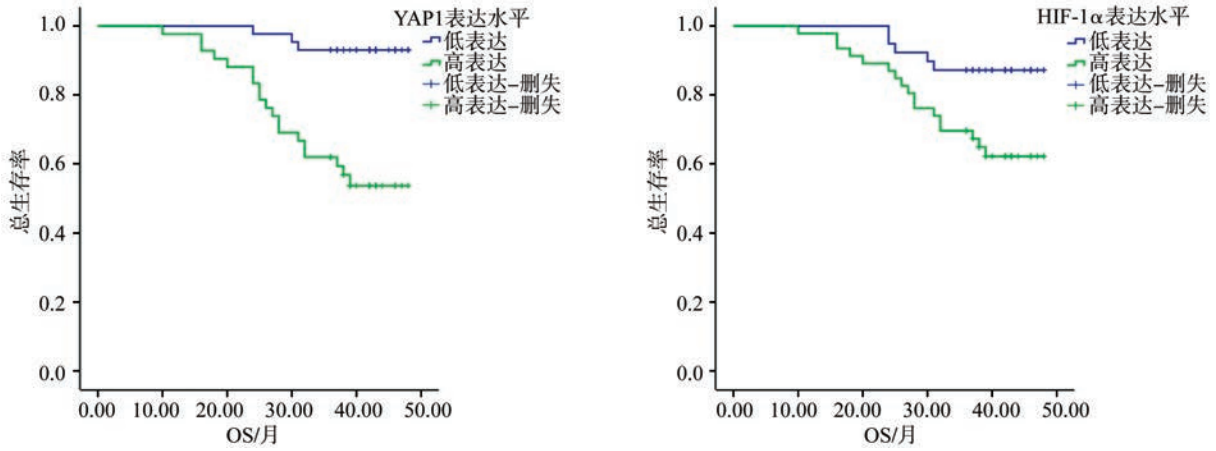


图 2 不同 YAP1 和 HIF-1α 表达患者 OS 生存曲线图

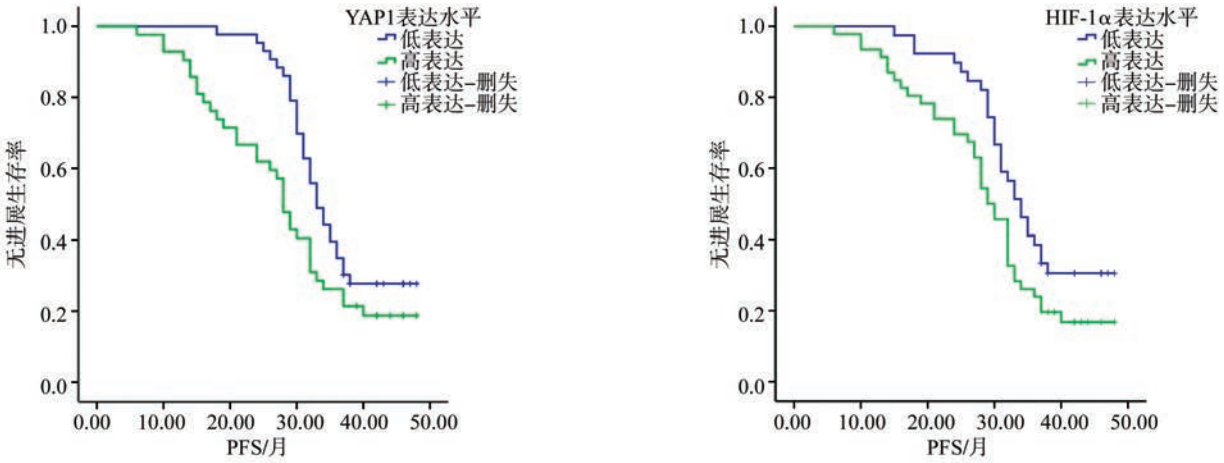


图 3 不同 YAP1 和 HIF-1α 表达患者 PFS 生存曲线图

3 讨论

宫颈癌已经成为影响全球女性生命的重要危险因素,尽管液基细胞学检测和 HPV 检测等宫颈癌筛查技术已广泛应用,一定程度上做到了宫颈癌“早筛查、早治疗”,但我国宫颈癌发病率和病死率仍居高不下[10]。因此有必要对宫颈癌的发病机制、进展以及预后影响因素进行深入研究,以探讨宫颈癌诊断、预后评估的新指标及治疗新靶点,进而推动宫颈癌防治的进一步发展。

Hippo 信号通路是肿瘤发生过程中的重要通路,与抑癌基因失活密切相关[11]。YAP1 是一种原癌基因,其表达产物 YAP1 在 Hippo 信号通路中具有中心效应作用。正常生理条件下,YAP1 处于磷酸化状态,其转录被抑制,细胞增殖和凋亡处于平衡状态。一旦 YAP1 过度表达、活性增加,则可激活 Hippo 信号通路下游靶基因的表达,进而导致细胞异常增殖[12-13]。已有研究发现,YAP1 在结肠癌、肝细胞癌[14]等多种实体肿瘤组织中的表达水平异常上调并被活化,活化的 YAP1 能够诱导细胞增殖、抑制凋亡,从而促进肿瘤发生。本研究显示,宫颈鳞癌组织中 YAP1 阳性表达率为 81.18%,高表达率为 49.41%,且 YAP1 表达水平与肿瘤分化程度、TNM 分期、浸润深度显著相关。王文慧等[15]的研究发现,宫颈癌组织中 YAP1 表达与淋巴结转移密切相关,但本研究淋巴结转移患者 YAP1 阳性表达率与未转移患者比较无显著差异,这可能与纳入样本存在差异有关。本研究进一步分析发现,YAP1 低表达患者的 OS 和 PFS 显著长于 YAP1 高表

达患者,这可能是由于 YAP1 表达上调后肿瘤分化程度更高、浸润深度更深,因而患者病情更重、肿瘤病理分期更高,预后更差。恶性实体肿瘤的进展过程对氧的需求量极高,肿瘤细胞生长速度超过血管供氧量时肿瘤病灶极易出现缺氧,进而导致肿瘤细胞内能量供应和消耗失衡,缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1,HIF-1)在这一过程中发挥着重要的作用[16]。HIF-1 有HIF-1α和 HIF-1β 两个亚基,HIF-1α 发挥氧调节作用,当肿瘤组织周围氧浓度处于正常状态时,HIF-1α和 HIF-1β 处于游离状态,无生物学活性;一旦出现低氧或缺氧,两个亚基结合为 HIF-1,可促进肿瘤微血管形成,提高运氧量,增强肿瘤细胞浸润和转移能力[17]。目前已经在卵巢癌[18]、胰腺癌[19]等多种实体瘤中发现 HIF-1α 高表达。本研究中,宫颈癌组患者 HIF-1α 阳性表达率和高表达率显著高于对照组患者,且 HIF-1α 表达水平与 TNM 分期、浸润深度和淋巴结转移显著相关,HIF-1α 低表达患者的 OS 和 PFS 显著长于 HIF-1α 高表达患者,说明 HIF-1α 表达上调可能与宫颈鳞癌患者病情较重、预后不良有关。因此,HIF-1α和 YAP1 表达对于评估患者病情、疗效和生存期具有重要意义。

综上,宫颈鳞癌组织中 YAP1 和 HIF-1α 表达较高,与肿瘤分化程度、TNM 分期、浸润深度和淋巴结转移等临床特征相关,YAP1 和 HIF-1α 高表达可能提示患者 OS 和 PFS 较短,预后不良。但本研究未探讨放化疗、靶向治疗等对 YAP1 和 HIF-1α 表达的影响,也未深入分析血清中 YAP1 和 HIF-1α 水平以探讨其作为疗效及预后评估指标的可能性,因此未来还需要进行前瞻性研究和体外研究以确定 YAP1 和 HIF-1α 表达在宫颈癌诊断、预后评估中的价值。

[参考文献]

[1] Wei M,Zhou W,Bi Y,et al. Rising mortality rate of cervical cancer in younger women in urban China[J]. J Gen Intern Med,2019,34(2):281-284. doi:10.1007/s11606-018-4732-z.

[2] Brotherton JM,Budd AC,Saville M. Understanding the proportion of cervical cancers attributable to HPV[J]. Med J Aust,2020,212(2):63. doi:10.5694/mja2.50477.

[3] Wang H,Xie Y. BRD7-mediated miR-3148 inhibits progression of cervical cancer by targeting Wnt3a/β-catenin pathway[J]. Reprod Sci,2020,27(3):877-887. doi:10.1007/s43032-019-00091-8.

[4] 谢占强,谢 锐,余丽双,等. 非小细胞肺癌组织中 Yes 相关蛋白 1 和 Eph 受体酪氨酸激酶 A2 的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2020,37(7):1319-1321. doi:10.3760/cma.j.cn421213-20191204-01528.

[5] 高洁凡. DNA 损伤关卡蛋白 1 和 Yes 相关蛋白 1 在卵巢癌患者中的表达及与卵巢癌患者预后的相关性[J]. 中国妇幼保健,2017,32(12):2747-2750. doi:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.12.80.

[6] Pan Y,Tong J,Ming L,et al. RASAL2 promotes tumor progression through LATS2/YAP1 axis of hippo signaling pathway in colorectal cancer[J]. Mol Cancer,2018,17(1):102. doi:10.1186/s12943-018-0853-6.

[7] Yan XY,Qu XZ,Tian R,et al. Hypoxia-induced NAD^+ interventions promote tumor survival and metastasis by regulating mitochondrial dynamics[J]. Life Sci,2020,259(10):118171. doi:10.1016/j.lfs.2020.118171.

[8] 孙建英,陈禧钰,王 理,等. 缺氧诱导因子-1α 介导和调控肝癌相关血管生成因子的表达[J]. 中华肝脏病杂志,2020,28(11):942-948. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20200228-00074.

[9] 肖 栋,段建峰,梁 明,等. 溶血磷脂酸受体 2 通过调控缺氧诱导因子-1α 的表达对乳腺癌细胞转移与侵袭能力的影响[J]. 中华实验外科杂志,2018,35(10):1849-1851. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.10.020.

[10] 徐 舜,陈洁瑛,江海燕,等. 宫颈癌前病变 HPV 感染与宫颈液基细胞早期筛查的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(20):4739-4742. doi:10.11816/cn.ni.2017-171805.

[11] 龙跃洲,党相国,魏昌然,等. Hippo 信号通路在乳腺癌转移中的作用[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(5):780-783. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2018.05.033.

[12] Kodaka M,Hata Y. The mammalian Hippo pathway:regulation and function of YAP1 and TAZ[J]. Cell Mol Life Sci,2015,72(2):285-306. doi:10.1007/s00018-014-1742-9.

[13] González-Alonso P,Zazo S,Martín-Aparicio E,et al. The Hippo pathway transducers YAP1/TEAD induce acquired resistance to trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. Cancers,2020,12(5):1108. doi:10.3390/cancers12051108.

[14] 洪莹晖,叶明亮,罗 杰,等. 沉默促癌基因 Yap1 联合丹参酮ⅡA 对肝癌细胞 Huh-7 的影响[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37(2):348-353. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.020.

[15] 王文慧,邵志叶,陈 豪. 宫颈癌组织中 Hippo-Yes 相关蛋白 1 的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(12):27-32. doi:10.3969/j.issn.1005-8982.2020.12.005.

[16] 张春雷,訾晓渊,孙颖浩. 缺氧诱导因子在肿瘤中的作用研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(1):97-102. doi:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.01.018.

[17] Berezowska S,Galván JA,Langer R,et al. Glycine decarboxylase and HIF-1α expression are negative prognostic factors in primary resected early-stage non-small cell lung cancer[J]. Virchows Arch,2017,470(3):323-330. doi:10.1007/s00428-016-2057-z.

[18] 甄 娟,刘玉东,宋春红,等. 卵巢癌组织中泛素连接酶 SIAH2、HIF-1α 蛋白的表达观察[J]. 山东医药,2018,29(35):64-66. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2018.35.016.

[19] 丁 娟,陈祥元,朱 赟,等. 丙泊酚对胰腺癌细胞 PD-L1 表达的影响:与 NMDA/CaMKⅡ/HIF-1α 通路的关系[J]. 中华麻醉学杂志,2018,38(11):1314-1317. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2018.11.009.

(编辑:龙小芬)