# 藁本内酯对宫颈癌细胞化疗耐药性的影响Δ

张文渊[1]*，王　倩[1]，张丽红[1]，周海燕[2#]，张　妮[3]（1.庆阳市中医医院妇产科，甘肃 庆阳　745000；2.西北妇女儿童医院妇三科，西安　710061；3.西安医学院基础医学部遗传教研室，西安　710061）

**中图分类号**　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）13-1582-06
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.13.07

**摘　要　目的**　基于Hippo-Yes相关蛋白（YAP）信号通路探讨藁本内酯对宫颈癌细胞化疗耐药性的影响。**方法**　将人宫颈癌顺铂耐药细胞HeLa/DDP分为对照组、顺铂组（10 μmol/L顺铂）和顺铂+低、中、高浓度藁本内酯组（10 μmol/L顺铂+25、50、100 μmol/L藁本内酯），检测各组细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭情况，以及YAP、具有PDZ结合基序的转录共激活因子（TAZ）mRNA和YAP、TAZ、基质金属蛋白酶2（MMP2）、Ki67、切割型胱天蛋白酶3（cleaved-caspase-3）、caspase-3蛋白的表达情况。**结果**　与对照组比较，顺铂组细胞的增殖抑制率、凋亡率和cleaved-caspase-3/caspase-3均显著升高；划痕愈合率、侵袭细胞数，YAP、TAZ mRNA和YAP、TAZ、MMP2、Ki67蛋白的表达水平均显著降低（$P<0.05$）。与顺铂组比较，顺铂+低、中、高浓度藁本内酯组细胞的增殖抑制率、凋亡率和cleaved-caspase-3/caspase-3均进一步升高；划痕愈合率、侵袭细胞数，YAP、TAZ mRNA和YAP、TAZ、MMP2、Ki67蛋白的表达水平均进一步降低，且呈剂量依赖性（$P<0.05$）。**结论**　藁本内酯可通过抑制Hippo-YAP信号通路提高宫颈癌耐药细胞对顺铂的敏感性。

**关键词**　藁本内酯；宫颈癌细胞；顺铂；化疗耐药性；Hippo-YAP信号通路

## Effects of ligustilide on chemotherapy resistance of cervical cancer cells

ZHANG Wenyuan[1], WANG Qian[1], ZHANG Lihong[1], ZHOU Haiyan[2], ZHANG Ni[3] (1. Dept. of Gynecology and Obstetrics, Qingyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Gansu Qingyang 745000, China; 2. The 3rd Dept. of Obstetrics and Gynecology, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an 710061, China; 3. Genetics Teaching and Research Office, Basic Medicine Department, Xi'an Medical University, Xi'an 710061, China)

**ABSTRACT　OBJECTIVE** To investigate the effects of ligustilide on chemotherapy resistance of cervical cancer cells based on Hippo-Yes-associated protein (YAP) signaling pathway. **METHODS** Human cervical cancer cisplatin-resistant cells HeLa/DDP were divided into control group, cisplatin group (10 μmol/L cisplatin), cisplatin+ligustilide low-, medium- and high-concentration groups (10 μmol/L cisplatin+25, 50, 100 μmol/L ligustilide). The proliferation, apoptosis, migration and invasion of HeLa/DDP cells were all detected in each group. The mRNA expressions of YAP and transcriptional coactivator with PDZ binding motif (TAZ) as well as the protein expressions of YAP, TAZ, matrix metalloproteinase 2 (MMP2), Ki67, cleaved-caspase-3 and caspase-3 were determined in HeLa/DDP cells. **RESULTS** Compared with control group, the inhibitory rate, apoptotic rate and cleaved-caspase-3/caspase-3 of cisplatin group were increased significantly; scratch healing rate, the number of invasive cells, the mRNA expressions of YAP and TAZ, and the protein expressions of YAP, TAZ, MMP2 and Ki67 were decreased significantly in cisplatin group ($P<0.05$). Compared with cisplatin group, the inhibitory rate of cell proliferation, apoptotic rate and cleaved-caspase-3/caspase-3 were further increased in cisplatin+ligustilide low-, medium- and high-concentration groups, while scratch healing rate, the number of invasive cells, the mRNA expressions of YAP and TAZ, and the protein expressions of YAP, TAZ, MMP2 and Ki67 were further decreased, in a dose-dependent manner ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Ligustilide can increase the sensitivity of drug-resistant cervical cancer cells to cisplatin by inhibiting Hippo-YAP signaling pathway.

**KEYWORDS**　ligustilide; cervical cancer cells; cisplatin; chemotherapy resistance; Hippo-YAP signaling pathway

宫颈癌是发展中国家妇女癌症相关死亡的主要原因，晚期宫颈癌患者常因远处转移而死亡[1]。顺铂是广泛用于宫颈癌的化疗药物，而部分患者会对顺铂耐药，从而导致化疗失败、肿瘤复发和预后不良[2]。因此，增加

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82100083）

＊**第一作者**　副主任医师。研究方向：妇产科肿瘤及内分泌疾病。E-mail：hs9usjud@163.com

\# **通信作者**　副主任医师，硕士。研究方向：妇科相关疾病。E-mail：tengwaichunw6@163.com

肿瘤细胞对顺铂的敏感性将有助于改善宫颈癌患者的治疗结局。

藁本内酯是当归、川芎挥发油的主要成分，具有抗炎、抗肿瘤等多种药理活性[3]。研究表明，藁本内酯具有抗肿瘤作用，可恢复肺癌细胞对顺铂的敏感性，为中药治疗顺铂耐药肺癌提供了可能[4]。Hippo信号通路可通过促进细胞凋亡和抑制细胞增殖来控制组织生长，其表达异常会导致组织过度增殖[5]。Yes相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）/具有PDZ结合基序的转录共激活因子（transcriptional coactivator with PDZ binding motif，TAZ）是Hippo信号通路级联的下游效应因子，其异常激活可引起肿瘤细胞的过度增殖[6]，因此Hippo-YAP信号通路在肿瘤领域备受学者关注，其抑制剂有望成为肿瘤治疗的候选药物之一[7]。研究表明，YAP在控制宫颈癌进展中具有核心作用，其低表达与宫颈癌患者预后不良有关[8]，提示靶向Hippo-YAP信号通路可调控宫颈癌的发展。此外有实验证实，Hippo-YAP信号通路与肿瘤耐药有关，抑制该通路可提高卵巢癌耐药细胞对顺铂的敏感性[9]。基于以上证据，本研究以宫颈癌顺铂耐药细胞HeLa/DDP为对象，从Hippo-YAP信号通路出发，初步探究藁本内酯对宫颈癌耐药细胞的影响及潜在机制，以期为宫颈癌新型治疗药物的研发提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括SpectraMax® Paradigm型酶标仪（美国Molecular Devices公司），Attune CytPix型流式细胞仪、E-Gel Imager型凝胶成像系统（美国Thermo Fisher Scientific公司），BX53M型显微镜（日本Olympus公司）等。

### 1.2 主要药品与试剂

藁本内酯原料药（批号HY-N0401A，纯度99.17%）、顺铂对照品（批号HY-17394，纯度99.84%）、ECL试剂（批号HY-K1005）均购自美国MedChemExpress公司；DMEM培养基（批号BC-M-030）购自南京森贝伽生物科技有限公司；Trizol试剂（批号B511311-0100）购自生工生物工程（上海）股份有限公司；CCK-8试剂盒（批号CK04）购自日本Dojido公司；Annexin Ⅴ-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒（批号40302ES60）、RIPA裂解液（批号20101ES60）均购自翌圣生物科技（上海）股份有限公司；兔源YAP、TAZ、基质金属蛋白酶2（matrix metalloproteinase 2，MMP2）、切割型胱天蛋白酶3（cleaved-caspase-3）、caspase-3、β-肌动蛋白（β-actin）抗体和辣根过氧化物酶标记的羊抗兔免疫球蛋白G二抗（批号分别为4912S、83669S、4022S、9661S、9662S、4967S、7074S）均购自美国CST公司；重组兔增殖细胞相关抗原Ki67抗体（批号为ab16667）购自英国Abcam公司。

### 1.3 细胞

人宫颈癌顺铂耐药细胞HeLa/DDP（批号CL0677）购自湖南丰晖生物科技有限公司。

## 2 方法

### 2.1 细胞培养

取HeLa/DDP细胞，接种于含1%青-链霉素双抗和10%胎牛血清的DMEM培养基（以下称“完全培养基”）中，于37 ℃、5%$CO_2$条件下培养。

### 2.2 HeLa/DDP细胞增殖情况检测

采用CCK-8法检测。取对数生长期的HeLa/DDP细胞，接种于96孔板中，常规培养过夜后，将细胞分为对照组、顺铂组（10 μmol/L顺铂[10]）和顺铂+低、中、高浓度藁本内酯组（10 μmol/L顺铂+25、50、100 μmol/L藁本内酯，藁本内酯的剂量参考文献[11]和前期预实验结果设置），每组设置6个复孔。对照组细胞加入完全培养基，其余各组加入含相应药液的完全培养基。培养24 h，每孔加入CCK-8试剂10 μL，孵育2 h后，使用酶标仪于450 nm波长处检测各孔的光密度（OD）值，并计算增殖抑制率[增殖抑制率＝（1－实验组OD值）/对照组OD值×100%]。

### 2.3 HeLa/DDP细胞凋亡情况检测

采用流式细胞术检测。取对数生长期的HeLa/DDP细胞，接种于96孔板中，按“2.2”项下方法分组、干预。培养24 h，收集细胞，经磷酸盐缓冲液（PBS）漂洗后重悬；取上述细胞悬液100 μL，依次加入Annexin Ⅴ-FITC染液和PI染液各5 μL，混匀，室温下避光孵育15 min后，使用流式细胞仪检测各组细胞凋亡率（即早期凋亡、晚期凋亡细胞之和与总细胞数的比值）。

### 2.4 HeLa/DDP细胞迁移能力检测

采用划痕实验检测。取对数生长期的HeLa/DDP细胞，经消化后重悬并接种于24孔板中，于各孔底部划线，用PBS清洗后，将细胞按“2.2”项下方法分组、干预。使用显微镜分别在培养0、48 h时记录各组细胞的划痕愈合情况，采用Image J软件分析并计算各组细胞的划痕愈合率[划痕愈合率＝（0 h时的划痕面积－24 h时的划痕面积）/0 h时的划痕面积×100%]。

### 2.5 HeLa/DDP细胞侵袭能力检测

采用Transwell实验检测。取对数生长期的HeLa/DDP细胞，经消化后重悬并接种于预先用matrigel胶处理的Transwell小室的上层；取含10%胎牛血清的

DMEM培养基，接种于Transwell小室的下层。将上室细胞按“2.2”项下方法分组、干预。培养24 h，收集穿膜细胞，用多聚甲醛固定，再以结晶紫染液染色，冲洗、晾干后，使用显微镜观察侵袭细胞（呈紫色）并计数。

### 2.6 HeLa/DDP细胞中YAP、TAZ mRNA表达水平检测

采用定量实时聚合酶链式反应（quantitative real-time PCR，qRT-PCR）法检测。取对数生长期的HeLa/DDP细胞，接种于96孔板中，按“2.2”项下方法分组、干预。培养24 h，收集细胞，以PBS清洗后加入Trizol试剂提取RNA；将所得RNA反转录为cDNA后进行PCR扩增。PCR反应体系包括正、反向引物各0.4 μL，cDNA模板5 μL，mix 10 μL，dd$H_2O$ 4.2 μL。PCR反应条件为95 ℃预变性30 s；95 ℃变性30 s，60 ℃退火5 s，循环38次；72 ℃延伸15 s。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）为内参，使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法分析YAP、TAZ mRNA的表达水平，结果以对照组作为参照进行归一化处理。PCR引物序列及产物长度见表1。

**表1 PCR引物序列及产物长度**

| 目的基因 | 引物序列 | 产物长度/bp |
|---|---|---|
| *YAP* | 正向：5′-CGCTCTTCAACGCCGTCA-3′ | 167 |
| | 反向：5′-AGTACTGGCCTGTCGGGAGT-3′ | |
| *TAZ* | 正向：5′-CAGCAATGTGGATGAGATGG-3′ | 118 |
| | 反向：5′-TCATTGAAGAGGGGGATCAG-3′ | |
| *GAPDH* | 正向：5′-TCAAGAAGGTGGTGAAGCAGG-3′ | 123 |
| | 反向：5′-TCAAAGGTGGAGGAGTGGGT-3′ | |

### 2.7 HeLa/DDP细胞中相关蛋白表达水平检测

采用Western blot法检测。取对数生长期的HeLa/DDP细胞，接种于96孔板中，按“2.2”项下方法分组、干预。培养24 h，收集细胞，用PBS清洗后加入RIPA裂解液提取总蛋白，蛋白经定量后进行变性处理。取变性蛋白适量，进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离并转移至聚偏二氟乙烯膜上，用脱脂奶粉于4 ℃下封闭过夜；洗膜后，加入YAP、TAZ、MMP2、Ki67、cleaved-caspase-3、caspase-3、β-actin一抗（稀释度均为1∶1 000），4 ℃下孵育过夜；洗膜后，加入相应二抗（稀释度为1∶5 000），室温下孵育1 h；洗膜后，以ECL试剂显色，再用凝胶成像系统成像。使用Image J软件分析各蛋白条带灰度值，以目的蛋白与内参蛋白（β-actin）的灰度值比值表示目的蛋白的表达水平，并计算cleaved-caspase-3与caspase-3蛋白的表达水平比值（cleaved-caspase-3/caspase-3）。

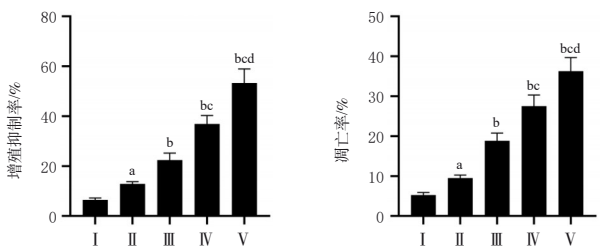
### 2.8 统计学方法

采用GraphPad Prism 7.0软件对数据进行统计分析。数据以$\bar{x}\pm s$表示。多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD-$t$检验。检验水准$\alpha=0.05$。

## 3 结果

### 3.1 藁本内酯对HeLa/DDP细胞增殖抑制率的影响

与对照组比较，顺铂组细胞的增殖抑制率显著升高（$P<0.05$）；与顺铂组比较，顺铂+低、中、高浓度藁本内酯组细胞的增殖抑制率亦显著升高，且呈浓度依赖性（$P<0.05$）。结果见图1A。




A.增殖抑制率　　B.凋亡率

Ⅰ：对照组；Ⅱ：顺铂组；Ⅲ：顺铂+低浓度藁本内酯组；Ⅳ：顺铂+中浓度藁本内酯组；Ⅴ：顺铂+高浓度藁本内酯组；a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与顺铂组比较，$P<0.05$；c：与顺铂+低浓度藁本内酯组比较，$P<0.05$；d：与顺铂+中浓度藁本内酯组比较，$P<0.05$。

**图1 藁本内酯对HeLa/DDP细胞增殖抑制率、凋亡率的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）**

### 3.2 藁本内酯对HeLa/DDP细胞凋亡率的影响

与对照组比较，顺铂组细胞的凋亡率显著升高（$P<0.05$）；与顺铂组比较，顺铂+低、中、高浓度藁本内酯组细胞的凋亡率亦显著升高，且呈浓度依赖性（$P<0.05$）。结果见图1B、图2。

### 3.3 藁本内酯对HeLa/DDP细胞迁移能力的影响

与对照组比较，顺铂组细胞的划痕愈合率显著降低（$P<0.05$）；与顺铂组比较，顺铂+低、中、高浓度藁本内酯组细胞的划痕愈合率亦显著降低，且呈剂量依赖性（$P<0.05$）。结果见图3、图4A。

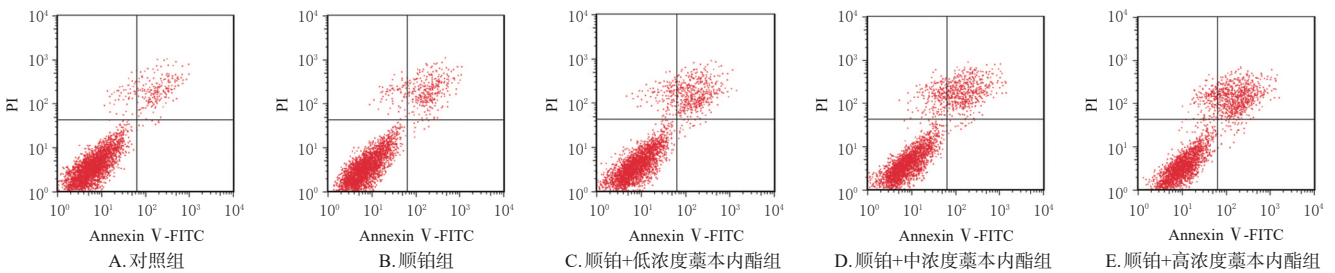



**图2 藁本内酯对HeLa/DDP细胞凋亡影响的流式细胞图**

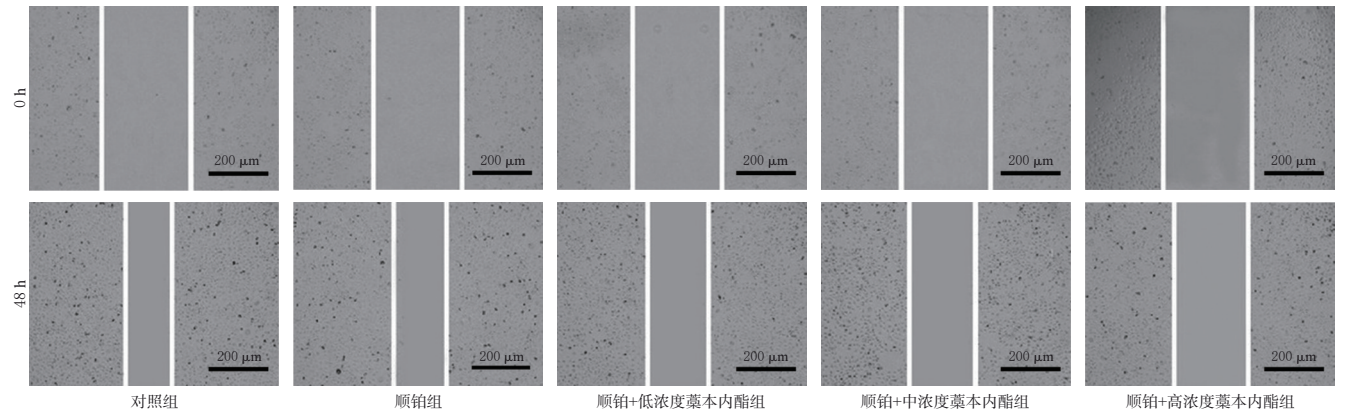
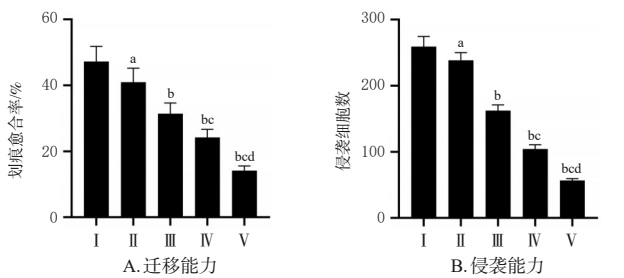



**图3　藁本内酯对HeLa/DDP细胞迁移能力影响的显微图**




Ⅰ:对照组;Ⅱ:顺铂组;Ⅲ:顺铂+低浓度藁本内酯组;Ⅳ:顺铂+中浓度藁本内酯组;Ⅴ:顺铂+高浓度藁本内酯组;a:与对照组比较,$P<0.05$;b:与顺铂组比较,$P<0.05$;c:与顺铂+低浓度藁本内酯组比较,$P<0.05$;d:与顺铂+中浓度藁本内酯组比较,$P<0.05$。

**图4　藁本内酯对HeLa/DDP细胞迁移、侵袭能力的影响($\bar{x}\pm s$,$n=6$)**

### 3.4　藁本内酯对HeLa/DDP细胞侵袭能力的影响

与对照组比较,顺铂组的侵袭细胞数显著减少($P>0.05$);与顺铂组比较,顺铂+低、中、高浓度藁本内酯组的侵袭细胞数亦显著减少,且呈浓度依赖性($P<0.05$)。结果见图4B、图5。

### 3.5　藁本内酯对HeLa/DDP细胞中YAP、TAZ mRNA表达的影响

与对照组比较,顺铂组细胞中YAP、TAZ mRNA表达水平均显著降低($P<0.05$);与顺铂组比较,顺铂+低、中、高浓度藁本内酯组细胞中YAP、TAZ mRNA的表达水平亦显著降低,且呈浓度依赖性($P<0.05$)。结果见图6。

### 3.6　藁本内酯对HeLa/DDP细胞相关蛋白表达的影响

与对照组比较,顺铂组细胞中YAP、TAZ、MMP2、Ki67蛋白的表达水平均显著降低,cleaved-caspase-3/caspase-3显著升高($P<0.05$);与顺铂组比较,顺铂+低、中、高浓度藁本内酯组细胞中YAP、TAZ、MMP2、Ki67蛋白的表达水平均显著降低,cleaved-caspase-3/caspase-3均显著升高,且呈浓度依赖性($P<0.05$)。结果见图7。

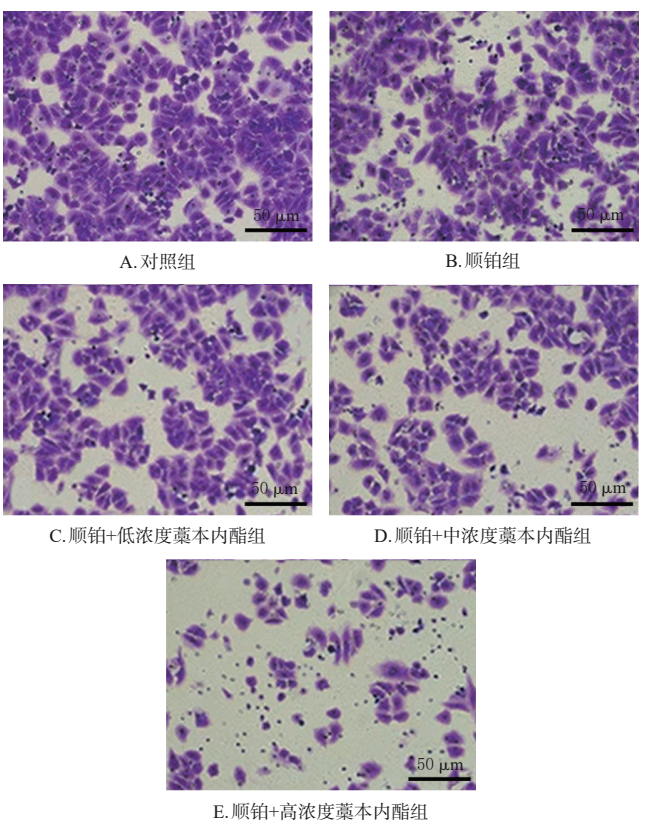
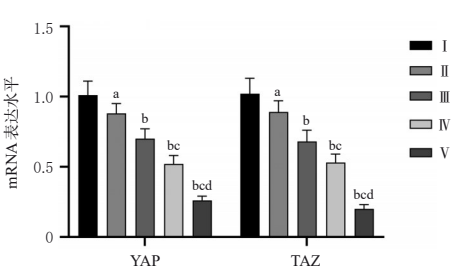
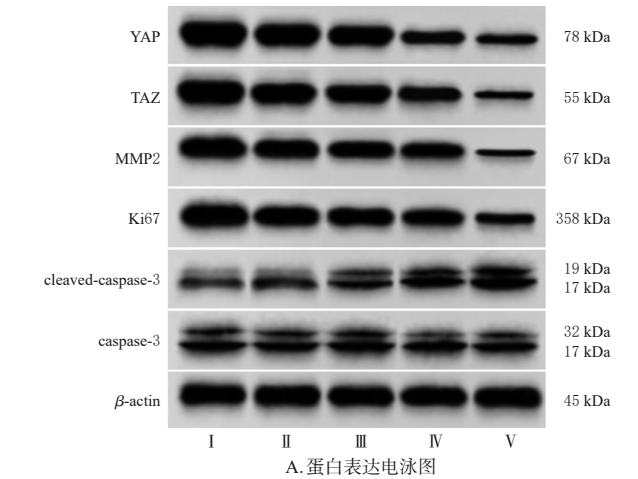



**图5　藁本内酯对HeLa/DDP细胞侵袭能力影响的显微图**

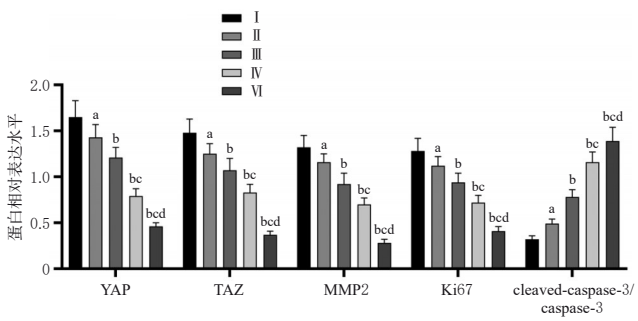



Ⅰ:对照组;Ⅱ:顺铂组;Ⅲ:顺铂+低浓度藁本内酯组;Ⅳ:顺铂+中浓度藁本内酯组;Ⅴ:顺铂+高浓度藁本内酯组;a:与对照组比较,$P<0.05$;b:与顺铂组比较,$P<0.05$;c:与顺铂+低浓度藁本内酯组比较,$P<0.05$;d:与顺铂+中浓度藁本内酯组比较,$P<0.05$。

**图6　藁本内酯对HeLa/DDP细胞中YAP、TAZ mRNA表达的影响($\bar{x}\pm s$,$n=6$)**




A.蛋白表达电泳图




B.蛋白表达柱形图($\bar{x}\pm s$,$n=6$)

Ⅰ:对照组;Ⅱ:顺铂组;Ⅲ:顺铂+低浓度藁本内酯组;Ⅳ:顺铂+中浓度藁本内酯组;Ⅴ:顺铂+高浓度藁本内酯组;a:与对照组比较,$P<0.05$;b:与顺铂组比较,$P<0.05$;c:与顺铂+低浓度藁本内酯组比较,$P<0.05$;d:与顺铂+中浓度藁本内酯组比较,$P<0.05$。

**图7 藁本内酯对HeLa/DDP细胞中相关蛋白表达的影响**

## 4 讨论

目前,传统化疗是临床治疗多种肿瘤的常规方法,其中顺铂是最早出现且最有效的铂类化疗药物。然而临床实践显示,肿瘤细胞常产生化学耐药性,从而使得化疗的长期疗效受限[12]。在外照射治疗期间每周静脉滴注1次顺铂是临床晚期宫颈癌患者的标准治疗方案[13]。然而,由于顺铂耐药的发生,使得宫颈癌患者的治疗效果不佳[14],故有必要寻找可降低宫颈癌细胞对顺铂耐药的方法或药物,以改善宫颈癌患者的预后。

藁本内酯是一种具有代表性的苯酞化合物,在当归挥发油中的含量超过50%[3]。研究表明,藁本内酯对多种疾病具有治疗潜力,包括卵巢癌、乳腺癌、糖尿病肾病、骨关节炎等[15]。Yin等[16]研究表明,藁本内酯可剂量依赖性地影响膀胱癌细胞的存活;Qi等[11]研究表明,在他莫昔芬耐药乳腺癌细胞中,藁本内酯可通过抑制自噬使细胞再次获得敏感性。上述研究表明,藁本内酯可减弱膀胱癌和乳腺癌细胞的存活率或耐药性,但该成分能否提高顺铂耐药宫颈癌细胞对顺铂的敏感性尚不清楚。

本研究结果显示,与对照组比较,顺铂单独处理HeLa/DDP细胞后,细胞的增殖抑制率显著升高,表明HeLa/DDP细胞对顺铂有一定的敏感性;随后,本研究以顺铂和不同浓度藁本内酯联合干预后,HeLa/DDP细胞的增殖抑制率进一步呈浓度依赖性升高,与前人研究结果类似[10],说明藁本内酯可增加HeLa/DDP细胞对顺铂的敏感性。本研究进一步通过划痕实验和侵袭实验发现,顺铂单独处理HeLa/DDP细胞后,其迁移和侵袭能力有所改变;随后,本研究以顺铂和不同浓度藁本内酯联合干预HeLa/DDP细胞,其划痕愈合率、侵袭细胞数进一步呈浓度依赖性降低,说明顺铂和藁本内酯联合可抑制HeLa/DDP细胞的迁移、侵袭。

MMP2、Ki67、cleaved-caspase-3、caspase-3分别是细胞迁移、侵袭、增殖和凋亡的标志物,抑制MMP2、Ki67表达和增加cleaved-caspase-3/caspase-3有利于增强宫颈癌耐药细胞对顺铂的敏感性[10,17-18]。细胞凋亡实验和Western blot实验结果显示,顺铂和不同浓度藁本内酯联合刺激可使HeLa/DDP细胞的增殖抑制率和凋亡率呈剂量依赖性升高,MMP2、Ki67蛋白表达显著下调,cleaved-caspase-3/caspase-3显著升高。这提示顺铂和藁本内酯联合能够促进HeLa/DDP细胞的凋亡,并提高HeLa/DDP细胞对顺铂的敏感性,有望作为辅助治疗宫颈癌的潜在化疗方案。

不受控制的细胞增殖是肿瘤发生的关键特征,YAP/TAZ是促进恶性肿瘤发展的Hippo信号通路的主要下游效应因子,其异常表达可引起肿瘤细胞的过度增殖,与多种肿瘤的发生、发展及细胞耐药性有关[6,19]。陈鹏等[20]研究发现,阻断YAP信号通路激活后,乳腺癌耐药细胞的耐药指数显著降低,提示该通路可能参与乳腺癌细胞的耐药过程。为探讨藁本内酯提高HeLa/DDP细胞顺铂敏感性的潜在机制,本研究检测了YAP、TAZ mRNA及蛋白的表达水平,结果显示,顺铂和藁本内酯联合可显著抑制HeLa/DDP细胞中YAP、TAZ mRNA及蛋白的表达,表明藁本内酯提高顺铂敏感性的作用可能与抑制Hippo-YAP信号通路有关。

综上所述,顺铂联合藁本内酯可减少宫颈癌顺铂耐药细胞HeLa/DDP的增殖,抑制其迁移、侵袭,并诱导其凋亡,提高耐药细胞对顺铂的敏感性;上述作用可能与Hippo-YAP信号通路被抑制有关。本研究结果尚需在宫颈癌动物模型中进行进一步验证。

## 参考文献

[1] TIAN J, CHENG L, KONG E Q, et al. linc00958/miR-185-5p/RSF-1 modulates cisplatin resistance and angio-

genesis through AKT1/GSK3β/VEGFA pathway in cervical cancer[J]. Reprod Biol Endocrinol,2022,20(1):132.

[2] SHEN N N,LIN J H,LIU P P. EBF1 promotes the sensitivity of cervical cancer cells to cisplatin via activating FBN1 transcription[J]. Mol Biol (Mosk),2023,57(3):503-504.

[3] PENG D,WANG Y X,HUANG T H,et al. Ligustilide improves cognitive impairment via regulating the SIRT1/IRE1α/XBP1s/CHOP pathway in vascular dementia rats [J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:6664990.

[4] GENG P Y,ZHAO J H,LI Q,et al. Z-ligustilide combined with cisplatin reduces PLPP1-mediated phospholipid synthesis to impair cisplatin resistance in lung cancer [J]. Int J Mol Sci,2023,24(23):17046.

[5] MAEHAMA T,NISHIO M,OTANI J,et al. The role of Hippo-YAP signaling in squamous cell carcinomas[J]. Cancer Sci,2021,112(1):51-60.

[6] MOYA I M,HALDER G. Hippo-YAP/TAZ signaling in organ regeneration and regenerative medicine[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2019,20(4):211-226.

[7] KIM H B,MYUNG S J. Clinical implications of the Hippo-YAP pathway in multiple cancer contexts[J]. BMB Rep,2018,51(3):119-125.

[8] YANG F,LI L,ZHANG J H,et al. TRIP6 accelerates the proliferation and invasion of cervical cancer by upregulating oncogenic YAP signaling[J]. Exp Cell Res,2020,396(1):112248.

[9] 黄根华,谭布珍,占伏良,等. 基于Hippo/yap/TAZ途径探讨雷公藤内酯醇-聚乙烯亚胺-环糊精逆转卵巢癌耐药的作用及机制[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(2):185-191.
HUANG G H,TAN B Z,ZHAN F L,et al. Effect and mechanism of Triptolide-polyethleneimine-cyclodextrin on reversing drug resistance of ovarian cancer through Hippo/yap/TAZ signaling pathway[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol,2020,31(2):185-191.

[10] 申昌梅,廖振蓉,余瑛. 基于PI3K/Akt信号通路探讨槲皮素增强顺铂对人宫颈癌顺铂耐药细胞HeLa/DDP的作用[J]. 中成药,2022,44(11):3667-3671.
SHEN C M,LIAO Z R,YU Y. Exploring the effect of quercetin on cisplatin-resistant human cervical cancer cell HeLa/DDP based on PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chin Tradit Pat Med,2022,44(11):3667-3671.

[11] QI H Y,JIANG Z Y,WANG C Q,et al. Sensitization of tamoxifen-resistant breast cancer cells by Z-ligustilide through inhibiting autophagy and accumulating DNA damages[J]. Oncotarget,2017,8(17):29300-29317.

[12] LIN T C,WANG K H,CHUANG K H,et al. Oct-4 induces cisplatin resistance and tumor stem cell-like properties in endometrial carcinoma cells[J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2023,62(1):16-21.

[13] WU E Y,HUANG L P,BAO J H. MiR-96-5p regulates cervical cancer cell resistance to cisplatin by inhibiting lncRNA TRIM52-AS1 and promoting $IGF_2BP_2$[J]. Kaohsiung J Med Sci,2022,38(12):1178-1189.

[14] LIONTOS M,KYRIAZOGLOU A,DIMITRIADIS I,et al. Systemic therapy in cervical cancer:30 years in review[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2019,137:9-17.

[15] XIE Q X,ZHANG L L,XIE L,et al. Z-ligustilide:a review of its pharmacokinetics and pharmacology[J]. Phytother Res,2020,34(8):1966-1991.

[16] YIN L Q,YING L,GUO R,et al. Ligustilide induces apoptosis and reduces proliferation in human bladder cancer cells by NFκB1 and mitochondria pathway[J]. Chem Biol Drug Des,2023,101(6):1252-1261.

[17] 王博,李恩萍,杨长春,等. 汉黄芩素通过调节P53信号通路增强宫颈癌对顺铂的化疗敏感性[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(3):325-331.
WANG B,LI E P,YANG C C,et al. Enhancement on chemosensitivity of cervical carcinoma to cisplatin by wogonin regulating P53 signaling pathway[J]. Chin J Immunol,2020,36(3):325-331.

[18] 周婷婷,沈卫星,陈桐庆,等. 预知子提取物增敏奥沙利铂诱导结肠癌HCT116细胞凋亡的研究[J]. 南京中医药大学学报,2022,38(3):204-211.
ZHOU T T,SHEN W X,CHEN T Q,et al. Study on *Fructus akebiae* extraction inducing apoptosis sensitization of colon cancer HCT116 cells to oxaliplatin[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med,2022,38(3):204-211.

[19] WANG D Y,HE J X,DONG J X,et al. The HIPPO pathway in gynecological malignancies[J]. Am J Cancer Res,2020,10(2):610-629.

[20] 陈鹏,徐婷,郭丹,等. YAP蛋白在HER2阳性乳腺癌拉帕替尼耐药中的作用[J]. 第三军医大学学报,2020,42(7):692-698.
CHEN P,XU T,GUO D,et al. Role of yes-associated protein in resistance of $HER2^+$ breast cancer to lapatinib[J]. J Third Mil Med Univ,2020,42(7):692-698.

(收稿日期:2023-12-05 修回日期:2024-05-17)
(编辑:张元媛)