

肺癌组织中 YAP、Lats 1、Mst 1 蛋白的表达及其临床意义^{*}

武汉科技大学附属孝感医院 邓科兰 厉银平 刘桂霞 彭清臻^{*}, 孝感 432000

摘要 目的:分析肺癌组织中转录共激活因子相关蛋白(YAP)、大肿瘤抑制基因 1 蛋白(Lats 1)、哺乳动物不育系 20 样激酶 1(Mst 1)水平与血清肿瘤标志物的相关性,探讨其对肺癌复发转移的预测价值。方法:取 50 例新鲜肺癌标本和癌旁组织标本以及同期 50 例肺部良性病变患者经皮肺穿刺活检获得的正常组织标本,采用免疫组化 SP 法检测标本中 YAP、Lats1、Mst1 蛋白的表达情况。同时收集患者的性别、年龄、术前血清学、肿瘤的临床病理特征及随访预后结果等。结果:①YAP 在肺癌组织中强阳性表达,含量明显高于癌旁组织与正常组织(均 $P < 0.05$)。②YAP 的表达与血清细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、糖类抗原(CA125)水平呈正相关(均 $P < 0.05$),与血清神经元特异性烯醇化(NSE)无关($P > 0.05$);Lats 1 的表达与血清 CYFRA21-1、NSE、CA125 水平呈负相关(均 $P < 0.05$);Mst 1 的表达与血清 CYFRA21-1、CA125 水平呈负相关(均 $P < 0.05$),与 NSE 无关($P > 0.05$)。③截至随访末期,41 例(82.0%)发生复发转移。Kaplan-Meier 生存分析示:YAP 及 Mst 1 高表达组的无病生存期(DFS)与其低表达组比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。Lats 1 高表达组的 DFS 明显高于低表达组($P < 0.05$)。④COX 比例风险模型分析示:TNM 分期、淋巴结转移、Lats 1 蛋白的表达是肺癌患者 DFS 的独立预后因子。结论:Hippo 通路失调对肺癌复发转移的预测价值有限。

关键词 肺癌; 转录共激活因子相关蛋白; 大肿瘤抑制基因 1 蛋白; 哺乳动物不育系 20 样激酶 1

中图分类号 R734.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200518

Expression and clinical significance of YAP, Last 1 and Mast 1 proteins in lung cancer tissues DENG Ke-lan, LI Yin-ping, LIU Gui-xia, PENG Qing-zhen^{*}. Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432000, China

Abstract Objective: To evaluate the prognostic value of YAP, Last1 and Mst 1 proteins in lung cancer tissues for lung cancer recurrence and metastasis, and investigate their correlation with serum tumor markers. Methods: Fifty fresh lung cancer specimens and paracancerous tissue specimens were removed surgically and 50 normal tissue samples with benign lung lesions were obtained by percutaneous lung biopsy. The expression levels of YAP, Lats 1 and Mst 1 proteins in the samples were detected by immunohistochemical SP assay. The gender, age, preoperative serology, clinicopathological features and follow-up prognosis of the patients were collected. Results: ①The strong positive expression rate of YAP in lung cancer tissues was significantly higher than that in paracancerous tissues and normal tissues (all $P < 0.05$). ②The expression of YAP was positively correlated with serum CYFRA21-1 and CA125 levels (all $P < 0.05$), but not with serum NSE (all $P > 0.05$). The expression of Lats 1 was negatively correlated with serum CYFRA21-1, NSE and CA125 levels (all $P < 0.05$). The expression of Mst 1 was negatively correlated with serum CYFRA21-1 and CA125 levels ($P < 0.05$), but not with NSE ($P > 0.05$). ③By the end of follow-up, 41 cases (82.0%) had recurrence and metastasis. Kaplan-Meier survival analysis showed that there was no statistically significant difference in disease-free survival (DFS) between the YAP high-expression group and the low-expression group (all $P > 0.05$). The DFS in the high Lats 1 expression group was significantly longer than that in the low expression group ($P < 0.05$). ④COX proportional risk model analysis showed that TNM stage, lymph node metastasis and Lats 1 protein expression were independent prognostic factors of DFS in lung cancer patients. Conclusion: The prediction value of abnormal expression of YAP, Lats 1 and Mst 1 for lung cancer recurrence and metastasis is limited.

Key words Lung cancer; YAP; Lats 1; Mst 1

^{*}基金项目:2014 年湖北省自然科学基金项目(No:2014CFC1059)

^{*}通信作者:彭清臻, E-mail: qingzhengp@tom.com

Hippo 通路的失调与多种疾病的发生关系密切。转录共激活因子相关蛋白(YAP)、大肿瘤抑制基因 1 蛋白(Lats 1)、哺乳动物不育系 20 样激酶 1(Mst 1)是构成 Hippo 通路的核心组件,当 Hippo 通路激活后,首先 Mst 被激活并使下游基因 Lats 磷酸化,接着下游 YAP 磷酸化,参与正常组织调节及代谢。Lats 和 Mst 均为肿瘤抑制因子,而 YAP 则是致癌基因,当 Hippo 通路上游的 Mst、Lats 基因调控异常时,YAP 就会去磷酸化进入细胞核内,与转录因子结合,诱导下游基因转录表达,促进细胞增殖,这是多个器官肿瘤发生、进展的一个重要机制^[1]。本研究探讨肺癌组织 YAP、Lats 1、Mst 1 蛋白的表达与肺癌发病的关系,同时评估其对肺癌复发转移的预测价值。

材料与方法

材料 选择 2015 年 4 月~2016 年 12 月在武汉科技大学附属孝感医院住院的 50 例经手术病理证实的肺癌患者,取手术切除新鲜肺癌标本和癌旁组织标本(距肿瘤边缘 5~8 cm)各 1 块。同时取同期 50 例肺部良性病变患者经皮肺穿刺活检获得的正常组织标本各 1 块。所有患者均具有完整的临床资料,包括性别、年龄、术前血清学、肿瘤的临床病理特征及随访预后结果等,患者术前均未接受过放、化疗及免疫治疗,标本一经离体,即经福尔马林固定,并包埋入石蜡,4 μ m 连续切片,备用。

方法 1. 主要试剂 兔抗人 YAP 多克隆抗体、兔抗人 Lats 1 多克隆抗体、兔抗人 Mst 1 多克隆抗体均购自 SantaCruz 公司;SP 试剂盒购自北京中衫金桥生物技术有限公司;DAB 显色试剂盒购自北京博奥森生物技术有限公司;聚偏二氟乙烯(PVDF)膜购自美国 Bio-Rad 公司;血清细胞角蛋白 19 片断(CYFRA21-1)检测试剂盒、血清神经元特异性烯醇化(NSE)检测试剂盒和血清糖类抗原(CA125)检测试剂盒均为德国罗氏公司产品。

2. 检测 YAP、Lats 1、Mst 1 的表达 兔抗人 YAP 多克隆抗体、兔抗人 Lats 1 多克隆抗体、兔抗人 Mst 1 多克隆抗体均以 1:600 稀释。免疫组化 SP 法按试剂盒说明进行,包括脱蜡、水化,高压抗原修复,3% H₂O₂ 孵育,山羊血清封闭,滴加一抗室温孵育 1 h,二抗室温孵育 0.5 h,DAB 显色,苏木素复染,盐酸乙醇分化,脱水、二甲苯透明、封片等。

结果判定:由 2 位观察者采用双盲法进行判定,显微镜 400 倍视野下,20 个视野,YAP、Lats 1、Mst 1

为细胞核或细胞质染色,按染色强度分别计 0~3 分。同时计数整个视野中染色的细胞数,阳性细胞数所占的比例为 0~5% 计 0 分,6%~25% 计 1 分,26%~50% 计 2 分,51%~75% 计 3 分,>75% 计 4 分。将染色强度的分数与阳性细胞数所占比例的分数的乘积,0~1 分为(-),2~5 分为(+),6~8 分为(++),9~12 分为(+++)。按 Fromowitz 标准,(-)、(+)为低表达,(++),(++)为高表达。

3. 检测 CYFRA21-1、NSE 及 CA125 含量 患者入院后早晨空腹取静脉血 2 mL,离心后取血清,采用 Roche(罗氏)电化学发光试剂盒在罗氏 Cobas E601 电化学发光免疫分析仪上检测 CYFRA21-1、NSE 和 CA125 含量,严格按照说明书操作。

随访 肺癌患者术后第 1 年每月进行 1 次随访,之后每 3 个月进行 1 次随访,3 年后每年进行 1 次随访。无病生存期(disease free survival,DFS)定义为手术病理确诊日期起至疾病复发转移的时间,按月计算,本组随访 16~38 个月,平均(21.62 $\pm$ 3.18)个月,无失访者,无非肿瘤相关死亡者。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用 Mann-Whitney 检验。绘制 Kaplan-Merier 生存曲线,采用对数秩和检验;采用 COX 比例风险模型分析肺癌患者 DFS 的影响因素;采用 Spearman 等级相关分析法进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

YAP、Lats 1、Mst 1 蛋白在肿瘤组织、癌旁、正常组织中的表达情况 YAP 在 36 例肺癌组织中呈强阳性表达,在 14 例肺癌组织中呈阴性或弱阳性表达,在癌旁组织与正常组织中均呈阴性或弱阳性表达。Lats 1 在 39 例肺癌组织中呈强阳性表达,在癌旁组织与正常组织中均呈强阳性表达。Mst 1 在 24 例肺癌组织中呈强阳性表达,在 46 例癌旁组织中呈强阳性表达,在正常组织中呈强阳性表达(均 $P < 0.05$),见表 1、图 1。

YAP、Lats 1、Mst 1 蛋白水平与血清 CYFRA21-1、NSE、CA125 的相关性 YAP 的表达水平与血清 CYFRA21-1、CA125 水平呈正相关(均 $P < 0.05$),与血清 NSE 无关($P > 0.05$);Lats 1 的表达水平与血清 CYFRA21-1、NSE、CA125 水平呈负相关(均 $P < 0.05$);Mst 1 的表达水平与血清 CYFRA21-1、CA125

表 1 YAP、Lats 1、Mst 1 蛋白表达的免疫组化结果

(例)

组别	例	YAP				Lats 1				Mst 1			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
癌组织	50	10	4	17	19	4	7	13	26	8	18	10	14
癌旁组织	50	37	13	0	0	0	0	11	39	1	3	13	33
正常组织	50	44	6	0	0	0	0	8	42	0	0	4	46

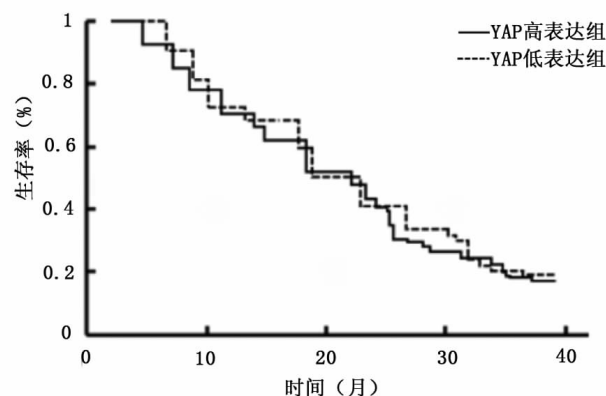
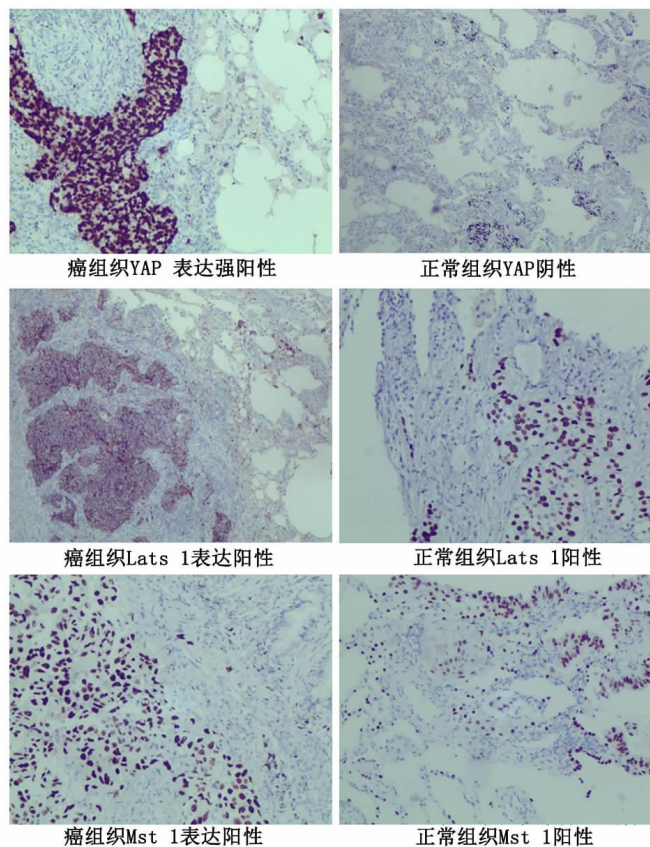


图 2 YAP 高表达与低表达肺癌患者 DFS 的 Kaplan-Meier 生存分析

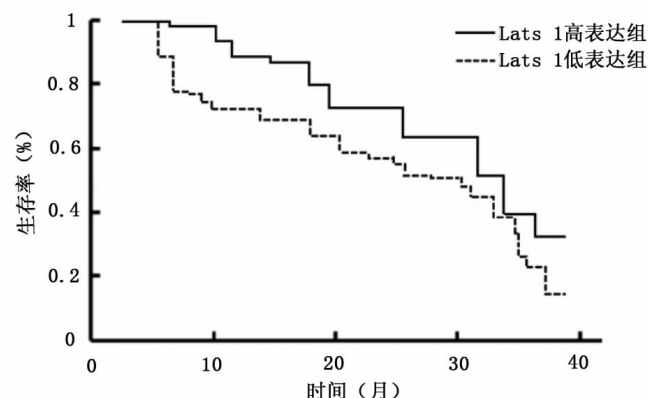


图 3 Lats 1 高表达与低表达肺癌患者 DFS 的 Kaplan-Meier 生存分析

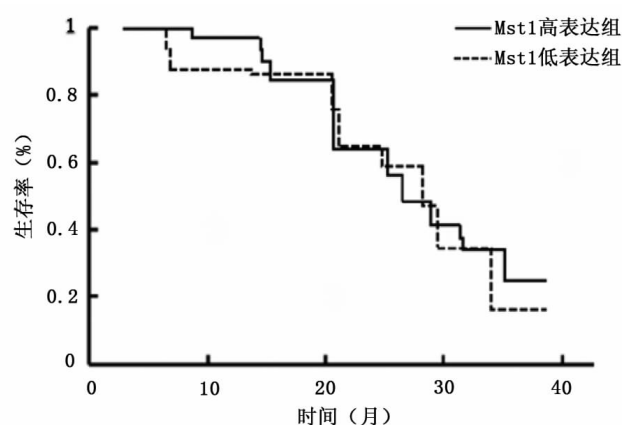


图 4 Mst 1 高表达与低表达肺癌患者 DFS 的 Kaplan-Meier 生存分析

图 1 YAP、Lats 1、Mst 1 蛋白在肿瘤组织、正常组织中的表达水平呈负相关(均 $P < 0.05$),与 NSE 无关($P > 0.05$),见表 2。

不同 YAP、Lats 1、Mst 1 蛋白表达水平患者的 DFS 比较 截至随访末期,共 41 例(82.0%)发生复发转移,其中 19 例为局部复发,22 例为远处转移。死亡 28 例,另 22 例存活至随访末期。YAP 及 Mst 1 高表达组的 DFS 与其低表达组比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。Lats 1 高表达组的 DFS 明显高于低表达组($P < 0.05$),见图 2~4。

肺癌患者 DFS 的单因素 Cox 回归分析 恶性 肿瘤(tumor node metastasis, TNM)分期、淋巴结转

表 2 YAP、Lats 1、Mst 1 蛋白水平与血清 CYFRA21-1、NSE、CA125 的相关性

血清标志物	YAP		Lats 1		Mst 1	
	r	P	r	P	r	P
CYFRA21-1	0.252	$P < 0.05$	-0.262	$P < 0.05$	-0.213	$P < 0.05$
NSE	0.098	$P > 0.05$	-0.247	$P < 0.05$	-0.114	$P > 0.05$
CA125	0.286	$P < 0.05$	-0.303	$P < 0.05$	-0.260	$P < 0.05$

移、Lats 1 蛋白水平是肺癌患者 DFS 的独立预后因子,见表 4。

不同肿瘤类型与 YAP、Lats 1 和 Mst 1 蛋白表达

水平之间的关系 在不同肿瘤类型(鳞癌和腺癌)中,YAP、Lats 1 和 Mst 1 蛋白表达水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 4 肺癌患者 DFS 的单因素 Cox 回归分析

影响因素	例	Wald 值	HR	95% CI	P
性别					
男	37	0.447	0.047	0.684 ~ 1.636	0.659
女	13	0.447	0.047	0.684 ~ 1.636	0.659
年龄(岁)					
<60	10	0.561	-0.008	0.693 ~ 1.837	0.794
≥60	40	0.561	-0.008	0.693 ~ 1.837	0.794
肿瘤类型					
鳞癌	24	0.557	0.746	0.713 ~ 1.857	0.540
腺癌	26	0.557	0.746	0.713 ~ 1.857	0.540
肿瘤直径(cm)					
≤3	20	1.536	0.154	0.872 ~ 2.414	0.746
>3	30	1.536	0.154	0.872 ~ 2.414	0.746
TNM 分期					
I ~ II 期	25	3.253	1.472	1.236 ~ 3.291	0.000
III ~ IV 期	25	3.253	1.472	1.236 ~ 3.291	0.000
肿瘤分化程度					
低分化	20	2.648	0.173	0.450 ~ 0.942	0.649
中、高分化	30	2.648	0.173	0.450 ~ 0.942	0.649
淋巴结转移					
是	19	3.018	1.311	1.082 ~ 3.291	0.000
否	31	3.018	1.311	1.082 ~ 3.291	0.000
胸壁转移					
是	3	2.001	0.217	0.372 ~ 1.138	0.095
否	47	2.001	0.217	0.372 ~ 1.138	0.095
血清 CYFRA21-1(ng/mL)					
<3.36	28	0.142	0.208	0.372 ~ 0.803	0.115
≥3.36	22	0.142	0.208	0.372 ~ 0.803	0.115
血清 NSE(ng/mL)					
<16.3	7	0.435	0.031	0.591 ~ 3.224	0.214
≥16.3	43	0.435	0.031	0.591 ~ 3.224	0.214
血清 CA125(U/mL)					
<35	35	0.252	0.073	0.410 ~ 1.638	0.471
≥35	15	0.252	0.073	0.410 ~ 1.638	0.471
YAP					
-	14	1.562	0.184	0.283 ~ 2.118	0.631
+	36	1.562	0.184	0.283 ~ 2.118	0.631
Lats 1					
-	11	2.974	1.107	0.528 ~ 4.194	0.000
+	39	2.974	1.107	0.528 ~ 4.194	0.000
Mst 1					
-	26	1.425	0.135	0.731 ~ 2.814	0.644
+	24	1.425	0.135	0.731 ~ 2.814	0.644

注:低表达(包括“-”与 1 个“+”),在本表中统计为“-”;高表达(包括“++”与“+++”),在本表中统计为“+”

表 5 肿瘤类型与 YAP、Lats 1、Mst 1 蛋白表达水平的关系

[例(%)]

组别	例	YAP		Lats 1		Mst 1	
		鳞癌	腺癌	鳞癌	腺癌	鳞癌	腺癌
高表达组	24	19(52.7)	17(47.3)	19(48.7)	20(51.3)	14(58.3)	10(38.5)
低表达组	26	5(35.7)	9(64.3)	4(36.4)	7(63.6)	10(41.7)	16(61.5)

讨 论

研究表明,Hippo 信号通路参与了多种恶性肿瘤的发生过程,如肝癌、胃癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌、肺癌等^[2,3]。YAP、Lats 1、Mst 1 是 Hippo 信号通路中的几个关键信号分子。

Mst 1 是 59 kDa 的 II 类激酶,可编码丝氨酸苏氨酸激酶,作为一种抑癌因子,它的缺失可引起细胞过度增殖与肿瘤形成^[4]。体外实验表明,Mst1 的高度表达可使 YAP 磷酸化,诱导人类非小细胞肺癌细胞系 A549 细胞凋亡,而敲除 Mst1 基因后,可使突变型 p53 获得抗凋亡能力^[5,6]。在人类肝癌细胞中,Mst 的缺失会引起 YAP1 Ser127 抑制剂缺失,从而促进细胞过度增殖而致肿瘤形成,当 Mst 再表达后,YAP1 Ser127 位点磷酸化,其促癌功能受到抑制^[7]。Lats 1 是 Dbp2 相关的核蛋白激酶家族成员,与 Mst1 共同组成了 Hippo 信号通路中抑制细胞过度增殖的通路。体外实验表明,通过过表达手段上调 Lats 1 可抑制 YAP 的表达水平,从而诱导 G 1 期阻滞,抑制细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡^[8]。Lats 1 可通过上调 BAX 蛋白的表达而促进肿瘤细胞凋亡,而 Lats 1 基因缺失则会导致细胞的增殖与迁移能力增强^[9]。动物实验表明,Lats 1 高度表达可抑制裸鼠非小细胞癌细胞增殖、非贴壁生长,抑制肿瘤形成^[10]。YAP 定位于人类 11q22 染色体,作为一种致癌基因而存在。动物实验表明,YAP 激活可促进细胞过度增殖、凋亡不足,使细胞间的接触性抑制丧失,推进肺癌的进展^[11]。低浓度的脂多糖可通过上调核内 YAP 的表达诱导肺癌 A549 细胞增殖^[12]。研究表明,YAP 在肺腺癌中呈高表达状态,且与丝裂原活化蛋白激酶、细胞周期因子 Cyclin A 水平呈正相关^[13]。在笔者前期研究中亦发现,YAP 在肺癌中的表达上调,并与肺癌生物学行为有密切的关系^[14]。

血清 CYFRA21-1、NSE、CA125 是目前公认的肺癌重要肿瘤标志物,本研究发现,YAP、Mst 1、Lats 1 水平与肺癌肿瘤标志物具有良好的相关性,进一步证明由 YAP、Mst 1、Lats 1 构成的 Hippo 信号通路凋亡调控失常与肺癌发病有密切关系,有望成为肺癌

的潜在治疗靶点。靶向针对 YAP 位点研制出 YAP 抑制剂可能最具吸引力。术后复发是各种恶性肿瘤患者死亡的一个重要原因,预后欠佳的肺癌患者在确诊复发前早期采取干预措施有助于改善预后。研究表明,Mst 1 在乳腺癌 MCF-7 细胞株中的过表达可诱导细胞凋亡,并且还和乳腺癌患者的预后相关^[15]。Mst 1 的活性可通过核易位上调,细胞质中 Mst 1 的低表达与大肠癌分期、脉管浸润有关,是其独立的预后因素^[16]。研究发现肺癌组织中 Lats 1 表达下调,并与临床分期、淋巴结转移有关^[13]。肺癌、胃癌、肝细胞癌、胆管细胞癌等患者 YAP 蛋白高表达,多预示预后不良^[17,18]。本研究显示,Lats 1 高表达患者的 DFS 明显高于低表达患者,而 YAP、Mst 1 高表达与低表达的患者 DFS 无明显差异,Cox 回归分析示,仅 Lats 1 的表达与 TNM 分期、淋巴结转移共同成为了肺癌患者 DFS 的独立预后因子,而 YAP、Mst 1 对肺癌复发转移的预测价值小,提示 Hippo 信号通路对肺癌预后的总体预测价值不高。理论上,YAP、Mst 1、Lats 1 处在同一条通路上,应该具有较好的一致性,而造成差异的原因可能与本研究样本数较少有关。

参 考 文 献

- 1 Morvaridi S,Dhall D,Green MI,et al. Role of YAP and TAZ in pancreatic ductal adenocarcinoma and in stellate cells associated with cancer and chronic pancreatitis[J]. Sci Rep,2015,24(5):16759.
- 2 Marti P,Stein C,Blumer T,et al. YAP promotes proliferation, chemoresistance, and angiogenesis in human cholangiocarcinoma through TEAD transcription factors [J]. Hepatology, 2015, 62 (5): 1497-1510.
- 3 林晓燕,崔嵘嵘,蔡丰丰. 蛋白激酶 Mst1/2 与人类肿瘤[J]. 中华全科医学,2016(12):2014-2016.
- 4 Xu CM, Liu WW, Liu Q, et al. Mst1 overexpression inhibited the growth of human non-small cell lung cancer in vitro and in vivo[J]. Cancer Gene Ther,2013,20(8):453-460.
- 5 Morinaka A, Funato Y, Uesugi K, et al. Oligomeric peroxiredoxin-I is an essential intermediate for p53 to activate MST1 kinase and apoptosis[J]. Oncogene,2011,30(40):4208-4218.
- 6 Kong D,Zhao Y, Men T, et al. Hippo signaling pathway in liver and pancreas: the potential drug target for tumor therapy[J]. J Drug Target,2015,23(2):125-133.

(下转第 432 页)

参考文献

- 1 国家卫生健康委医政医管局监察专员郭燕红在国务院联防联控机制召开的新闻发布会上讲话[EB/OL]. 2020-02-13. http://www.gov.cn/xinwen/2020-04/07/content_5499921.htm.
- 2 Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection[J]. *Lancet*, 2015, 385(9970):800-811.
- 3 Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases; Document covering acute and chronic aortic diseases of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(41):2873-2926.
- 4 徐昶, 贺行巍, 李柱锡, 等. 主动脉夹层症状与原发破口位置、撕裂范围关系的探讨[J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(4):266-268.
- 5 World Health Organization; Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 disease is suspected; Interim Guidance [EB/OL]. WHO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.
- 6 陈思, 史嘉玮, 夏家红, 等. 心血管外科急诊手术合并新型冠状病毒病毒感染管理策略[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(3):243-245.
- 7 刘隽炜, 史嘉玮, 吴龙, 等. 急性主动脉夹层合并新型冠状病毒感染管理策略建议[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 26(4):369-372.
- 8 胡行建, 董念国, 史嘉玮, 等. COVID-19 疫情下心血管外科急诊手术管理策略[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2020, 36(3):135-139.
- 9 湖北省医学会心血管病学分会, 湖北省急性心血管病医疗救治中心. 新型冠状病毒感染防疫期间急性心血管疾病救治专家建议[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(3):211-214.
- 10 Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR [J]. *Radiology*, 2020, 296(2):E115-E117.
- 11 D'Onofrio A, Cruz D, Bolgan I, et al. RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcomes [J]. *Congest Heart Fail*, 2010, 16(s1):S32-S36.
- 12 Kate A, Ito E, Kamegai N, et al. Risk factors for acute kidney injury after initial acute aortic dissection and their effect on long term mortality[J]. *Renal Replacement Therapy*, 2016, 2(1):53.
- 13 中国心胸血管麻醉学会围术期感染控制分会, 全军麻醉与复苏专业委员会. 新型冠状病毒肺炎患者围术期感染控制的指导建议[J]. *麻醉安全与质控*, 2020, 4(1):5-8.
- 14 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 北京协和医院, 中日友好医院, 等. 重症新型冠状病毒感染肺炎诊疗与管理共识[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1):1-5.

(2020-05-06 收稿 2020-06-29 修回)

(上接第 422 页)

- 7 熊伟, 吴庆琛, 张诚. LATS1 过表达对肺癌 A549 细胞增殖及周期的影响[J]. *中国细胞生物学学报*, 2014, 36(1):54-59.
- 8 Luo SY, Sit KY, Sihoe ADL, et al. Aberrant large tumor suppressor 2 (LATS2) gene expression correlates with EGFR mutation and survival in lung adenocarcinomas[J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(2):282-292.
- 9 Malik SA, Khan MS, Dar M, et al. Molecular Alterations and Expression Dynamics of LATS1 and LATS2 Genes in Non-Small-Cell Lung Carcinoma. [J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, 23(7):1-8.
- 10 Dong Q, Zhang Q, Li Z, et al. Overexpression of Yes-associated protein contributes to progression and poor prognosis of non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(5):1279-1285.
- 11 杨俊俊, 唐敏强, 王芳, 等. Yes 相关蛋白在脂多糖诱导肺癌 A549 细胞增殖中的作用研究[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(11):1155-1160.
- 12 Kim JM, Kang DW, Long LZ, et al. Differential expression of Yes-associated protein is correlated with expression of cell cycle markers and pathologic TNM staging in non-small-cell lung carcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(3):315-323.
- 13 Lin XY, Zhang XP, Wu JH, et al. Expression of LATS1 contributes to good prognosis and can negatively regulate YAP oncoprotein in non-small-cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):6435-6443.
- 14 胡迎春, 张千, 钟武, 等. YAP1 基因在脓毒血症大鼠中表达的实验研究[J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22(5):377-378.
- 15 王春, 邹昊, 刘彦, 等. Yes 相关蛋白在肝细胞癌与胆管细胞癌中的表达特征及其与预后的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(7):1310-1315.
- 16 Liang K, Zhou G, Zhang C, et al. Expression of hippo pathway in colorectal cancer[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2014, 20(3):188-194.
- 17 浦海宏, 张明辉, 王艳. Yes 相关蛋白在小细胞肺癌中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(17):2741-2745.
- 18 樊清波, 秦秉玉, 王存真, 等. 老年人胃癌组织中原癌基因 Yes 相关蛋白异常表达及其与预后不良的相关性[J]. *中华老年医学杂志*, 2015, 34(8):881-883.

(2019-11-13 收稿 2020-05-08 修回)