

YAP1基因在肝细胞癌中调控PI3K/AKT信号通路及其对细胞功能的影响

郑嘉鹏, 陈建立*

华北理工大学附属医院肝胆胰外科, 河北 唐山

收稿日期: 2025年12月26日; 录用日期: 2026年1月20日; 发布日期: 2026年1月29日

摘要

目的: 研究YAP1基因能否影响肝细胞癌, 是否通过PI3K/AKT信号转导通路影响细胞功能。方法: 通过生物信息学, 从公共数据库下载多种常见肿瘤的数据和相应的临床信息, 通过提取数据, 最后保留合适的样本信息, 通过R语言进行对应分析并通过细胞实验证相关可能。结果: 肝细胞癌组正常组织与病理组织之间存在差异性, YAP1在肝细胞癌中与多个靶点及免疫细胞相关。高表达YAP1的肝细胞癌患者预后差, 且与chlid分级及AFP值可能有关。YAP1的表达更多集中在肿瘤细胞中。敲低YAP1后肿瘤细胞的增殖及侵袭能力变弱, 且AKT及p-AKT蛋白表达量变低。加入SC79可使PI3K/AKT通路恢复, 但通路的恢复并不能改变细胞功能学的变化。结论: YAP1在肝细胞癌中高表达且高表达YAP1的肝细胞癌患者生存预后较差。敲低YAP1可以抑制肝癌细胞的增殖与侵袭能力。YAP1可能通过PI3K/AKT信号通路导致肝癌的发生与发展。

关键词

YAP1, 肝细胞癌, 信号通路, 细胞功能

YAP1 Gene Regulates the PI3K/AKT Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma and Its Impact on Cellular Functions

Jiapeng Zheng, Jianli Chen*

Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: December 26, 2025; accepted: January 20, 2026; published: January 29, 2026

*通讯作者。

文章引用: 郑嘉鹏, 陈建立. YAP1 基因在肝细胞癌中调控 PI3K/AKT 信号通路及其对细胞功能的影响[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2026, 14(1): 44-56. DOI: 10.12677/acrem.2026.141006

Abstract

Objective: To investigate whether the YAP1 gene influences hepatocellular carcinoma (HCC) and whether it affects cellular functions through the PI3K/AKT signaling pathway. **Methods:** Bioinformatics analysis was conducted using data and clinical information from public tumor databases. Following data extraction, relevant samples were analyzed with R and validated through cell experiments. **Results:** Differences were observed between normal and pathological tissues in the HCC group. YAP1 was associated with multiple targets and immune cells in HCC. Patients with high YAP1 expression had a poor prognosis, potentially linked to Child-Pugh grade and AFP levels. YAP1 expression was predominantly concentrated in tumor cells. Knocking down YAP1 reduced the proliferation and invasion abilities of tumor cells, along with decreased expression of AKT and p-AKT proteins. Although SC79 restored the PI3K/AKT pathway, this restoration did not reverse the changes in cellular functions. **Conclusion:** YAP1 is highly expressed in HCC, and high YAP1 expression correlates with poor survival prognosis in HCC patients. Knocking down YAP1 inhibits the proliferation and invasion capabilities of HCC cells. YAP1 may contribute to the occurrence and progression of HCC through the PI3K/AKT signaling pathway.

Keywords

YAP1, Hepatocellular Carcinoma, Signaling Pathway, Cellular Function

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是全球范围内最常见的原发性肝癌类型，占所有肝癌病例的约 75% 至 85% [1]。HCC 的高发病率和高死亡率使其成为全球重大公共健康问题。尽管近年来的筛查和治疗手段有所进步，但由于 HCC 的复杂病因和异质性，整体预后仍较差。手术切除、局部消融、射频消融和肝移植等治疗手段在早期 HCC 中显示出一定疗效，但大多数患者在确诊时已经是晚期，因此失去了治愈性手术的机会[2]。PI3K/AKT/mTOR 通路对癌症患者的细胞运动、生长、存活和代谢至关重要[3]。YAP1 基因编码的是 Yes-Associated Protein 1，其在 Hippo 信号通路中扮演关键角色，该通路主要调节细胞生长、增殖和凋亡[4]。本文将通过生物信息学和部分细胞实验来分析并验证 YAP1 基因可能通过参与 PI3K/AKT 信号通路，并对细胞功能产生影响。

2. 材料与方法

2.1. 实验材料

本研究所需主要试剂及材料均位于下方表格中，其中细胞系的选取由生物信息学筛选后选取。

2.1.1. 细胞系培养

购置的人肝癌细胞系 SNU-398 细胞来自北京中生奥邦生物科技有限公司。

SNU-398 细胞的培养是使用含 10% 胎牛血清、1% 青霉素 - 链霉素混合液的 1640 完全培养基进行培养，培养环境为 37°C、95% O₂、5% CO₂ (相对湿度 95%) 的恒温恒湿孵箱。传代操作依据细胞密度按 1:2

比例进行, 传代周期约 2~3 天; 当细胞完全贴壁并形成致密单层时, 采用胰酶消化处理, 最终选取状态良好的对数生长期细胞用于后续实验。

2.1.2. 实验试剂、仪器及耗材

见表 1、表 2、表 3 及表 4。

Table 1. siRNA sequences

表 1. SiRNA 序列

Si-RNA 名称	序列(5'-3')
YAP1-human-440	正义链 CUGCCACCAAGCUAGAUATT 反义链 UUAUCUAGCUUGGUGGCAGTT
YAP1-human-19	正义链 GGUCAGAGAUACUUCUUAATT 反义链 UUAAGAAGUAUCUCUGACCTT
YAP1-human-99	正义链 GACGACCAAUAGCUCAGAUTT 反义链 AUCUGAGCUAUUGGUCGUU
siRNA 阴性对照	正义链 GUAUGACAAACAGCCUCAAGTT 反义链 CUUGAGGCUGUUGUCAUACTT

Table 2. Primer sequences

表 2. 引物前体

引物	序列(5'-3')
YAP1-human-Primer	F GACCAATAGCTCAGATCCTTCC
	R GACACTGTAGCTGCTCATGCTTA

Table 3. Major reagents

表 3. 主要实验试剂

主要实验试剂	生产公司
1640 培养基	北京中生奥邦生物科技有限公司
青霉素 - 链霉素溶液(双抗)	北京中生奥邦生物科技有限公司
0.25% 胰蛋白酶	北京中生奥邦生物科技有限公司
胎牛血清(FBS)	武汉普诺赛生命科技有限公司
细胞快速冻存液(无血清)	上海雅酶生物医药科技有限公司
Lipo 3000	北京聚合美生物科技有限公司
CCK-8 试剂盒	北京聚合美生物科技有限公司
反转录试剂盒	北京聚合美生物科技有限公司
荧光定量试剂盒	北京聚合美生物科技有限公司
总 RNA 提取试剂盒	北京聚合美生物科技有限公司
基质胶 - 高浓度含酚红	北京兰博利德商贸有限公司
HRP 标记二抗	上海雅酶生物科技有限公司
Anti-Phospho-YAP1(Ser127)Rabbit mAb	上海雅酶生物科技有限公司
Anti-AKT1/2/3 Rabbit mAb	上海雅酶生物科技有限公司

续表

GAPDH 兔多克隆抗体	上海雅酶生物科技有限公司
SC79	碧云天生物技术研究所
Tris 碱	北京博奥拓达科技有限公司
SDS	北京博奥拓达科技有限公司
脱脂奶粉	北京博奥拓达科技有限公司

Table 4. Major instruments and consumables**表 4. 主要仪器和耗材**

名称	生产厂家
37°C 二氧化碳细胞培养箱	美国 Thermo 公司
微量分光光度计	美国 Thermo 公司
倒置相差荧光显微镜	奥林巴斯(深圳)工业有限公司
生物安全柜	益世科上海企业发展有限公司
电热恒温鼓风干燥箱	上海浦东荣丰科学仪器有限公司
电热恒温水浴锅	上海博迅实业有限公司
高压灭菌锅	日本 SANYO 公司
制冰机	斯科茨曼制冰系统(上海)有限公司
低速离心机	北京医用离心机厂
高速低温离心机	湖南湘仪实验室仪器开发有限公司
酶联免疫分析仪	北京领宇科技有限公司
超纯水制造系统	密理博(中国)有限公司
电子微量天平	上海精科天平仪器厂
磁力搅拌器	上海医用仪器厂
涡旋混合器	杭州旌斐仪器科技有限公司
0.1 ml 八联排 PCR 管	美国 Corning 公司
Eppendorf 管(EP 管)	美国 Corning 公司
100 mm 细胞培养皿	美国 Corning 公司
移液枪	德国 Eppendorf 公司
细胞计数板	上海求精生化试剂仪器有限公司
15 ml、50 ml 无菌离心管	北京兰杰柯科技有限公司
10 ml 移液管	北京兰杰柯科技有限公司
6/24/96 孔板	美国 Corning 公司
10/200/1000 µl 无菌无酶枪头	北京兰杰柯科技有限公司
Qtower ³ 荧光定量基因扩增仪	耶拿分析仪器(北京)有限公司
Transwell 小室	美国 Corning 公司

2.2. 方法

本研究通过生信筛选并提出假设, 通过细胞实验证生信所提出的相关假设。

2.2.1. 生物信息学方法

常见肿瘤的 STAR-counts 数据及相应临床信息来源于 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov>)，数据下载后先提取 TPM 格式文件，筛选出具备 RNAseq 数据与临床信息的样本，共 33 个样本纳入后续分析。在 KM 生存分析框架下，针对上述两组的生存数据，采用 logrank 检验方法进行组间比较，进而评估两组研究对象在生存时间分布上的差异是否具有统计学意义，先通过 logrank 检验得出评估生存差异显著性的 p 值，再通过单变量 Cox 回归分析获取危险比(HR)，同时计算该 HR 值对应的 95% 置信区间(CI)。先获取目标通路中包含的所有相关基因并进行整合，再使用 R 软件的 GSVA 包开展后续分析，通过将参数 method 指定为"ssgsea"，来实施单样本基因集富集分析(ssGSEA)。之后，通过斯皮尔曼相关性分析来研究基因表达与通路得分的相关性。GTEx 数据来源于 V8 版本，详细信息可在 GTEx 官方网站(<https://gtexportal.org/home/datasets>)查看。通过临床生信之家(<https://www.aclbi.com/>)在线生信分析，并在 TISCH 下载对应单细胞数据 LIHC_GSE146115.h5 格式文件和注释结果，使用 R 软件 MAESTRO 和 Seurat 对单细胞数据进行处理和分析，采用 t-SNE 方法重新进行细胞聚类分群。我们使用版本为 v4.0.3 的 R 软件进行统计分析。当 P 值小于 0.05 时，认为结果具有统计学意义。

2.2.2. 人肝癌细胞的选择与转染

以 SNU-398 为例人肝癌细胞系为研究对象，将细胞分为 NC-siRNA 组和 YAP1-siRNA 组，每组细胞数量相同。NC-siRNA 组加入 Lipo-3000 和无意义序列的 siRNA (即 NC-siRNA)，YAP1-siRNA 组(YAP1-1 group, YAP1-2 group, YAP1-3 group)加入 Lipo-3000 分别将三条人工合成的不同序列(YAP1-1, YAP1-2), YAP1-转染至 SNU-398 人肝癌细胞中。为选取敲低效果最佳的 YAP1-siRNA 进行后续实验，转染成功后通过 RT-qPCR 检测每组细胞中 mRNA 表达水平，选取相对表达量最低的一组。

2.2.3. CCK-8 细胞增殖实验

使用上述方法对细胞进行转染。以 0 h、24 h、48 h、72 h 为时间点，CCK-8 法检测细胞增殖活性，观察转染对细胞增殖的影响，绘制相对增殖曲线，重复 3 次以避免误差。

2.2.4. Transwell 细胞侵袭实验

实验前将基质胶置入 4℃ 冰箱过夜融化，并将细胞进行饥饿处理 24 h。在制胶，液化完成后，向小室的下室内注入 600 μ l 完全培养基，上室加入 200 μ l 无血清细胞悬液，将小室放入细胞培养箱中培养 48 小时。48 小时后取出小室，依次进行 PBS 清洗、4% 多聚甲醛溶液固定、0.1% 结晶紫溶液染色步骤。用棉签轻轻去除上室的细胞后，将小室置于显微镜下，开展细胞拍照与计数工作。

2.2.5. RT-qPCR 实验

实验所需主要材料说明：实验所需试剂盒为北京聚合美生物科技有限公司的总 RNA 提取试剂盒、反转录试剂盒及荧光定量试剂盒。实验所需其他产品均来源于表 1 及表 2。实验前准备：实验前需将细胞转染完毕，通过总 RNA 提取试剂盒，依据说明书规范操作，提取总 RNA，提取后的样本需经分光光度计校准以确定样本纯度是否满足后续实验。测定样品 260 nm 和 280 nm 的吸光度，重复三次。吸光度 260/280 比值在 1.8~2.0 之间表明 RNA 纯度合格。所需冷冻保存的试剂及分装稀释好的引物放置于冰上解冻，将提取出的样本依据后续试剂盒的说明书规范操作，得到实验结果。

2.2.6. Western Blot 实验

样品制备：收集细胞，依据试剂说明，加入蛋白裂解液，提取总蛋白，用 BCA 法定量。完成制胶后，加样电泳。向提前标记好的泳道内加入 2.5 μ l marker，然后依照事前标记好的泳道内加入不同组蛋白，每个泳道上样量为 4.5 μ g。组装后倒入 1 \times 电泳缓冲液，盖上槽盖，接通电源，将参数调制 90 V、30 min

电泳, 待 marker 蛋白电泳分散后(形成多色条带), 再将设定改为 120 V, 1 h。根据点用好的凝胶大小裁剪好 PVDF 膜, 在 PVDF 膜的凸面上角标记好 A, B 以作为区分。依据操作说明, 以甲醛激活 PVDF 膜。转膜参数为 210 mA, 60 min。转膜后室温摇床封闭 1 小时, TBST 清洗 PVDF 膜, 加入一抗。4 摄氏度过夜, 使用 TBST 摆床清洗, 加入二抗, 2 小时后清洗, 清洗后使用 ECL 化学发光试剂盒, 进行显影, 得到实验条带。

2.2.7. 统计学方法

本研究的统计学分析借助 SPSS 27.0 软件完成, 实验图片的处理采用 Image J 软件, 实验图表通过 GraphPad Prism 10 绘制; 实验数据以“均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)”形式呈现。其中, CCK-8 实验结果采用单因素方差分析进行统计检验, 其余实验结果均通过两样本 t 检验分析差异, 当 P 值小于 0.05 时, 认定实验结果具有统计学意义。

3. 实验结果

首先对 33 种常见癌类进行差异表达分析如图 1 所示, 其中胆管癌、肾嫌色细胞癌、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤中正常细胞相较于肿瘤细胞 YAP1 的表达量高, 与之相反, 肝细胞癌、直肠腺癌、结直肠癌、食管癌、宫颈鳞状细胞癌、乳腺浸润性癌、胃腺癌等其他多种常见癌类中正常细胞相较于肿瘤细胞 YAP1 的表达量低。肿瘤组织中 QUANTISEQ 免疫浸润评分与 YAP1 基因表达的相关性分析热图见图 2, 横坐标为不同肿瘤组织, 纵坐标为各种免疫细胞; 其中可见 M2 型巨噬细胞在肝细胞癌中有明显相关性, 且颜色深度大于 M1 型, 则 YAP1 与 M2 型巨噬细胞的相关性大于 M1 型, 同时也与多种免疫细胞相关, 图 3 所示为不同肿瘤组织中免疫检查点相关基因的表达热图, 其中横坐标为各类免疫检查点基因, 纵坐标为不同肿瘤组织类型。可见 YAP1 在肝细胞癌中与多种免疫检查点基因均有关, 其可能是协助发生免疫逃逸的因素。两图* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 为显著性水平的标识。

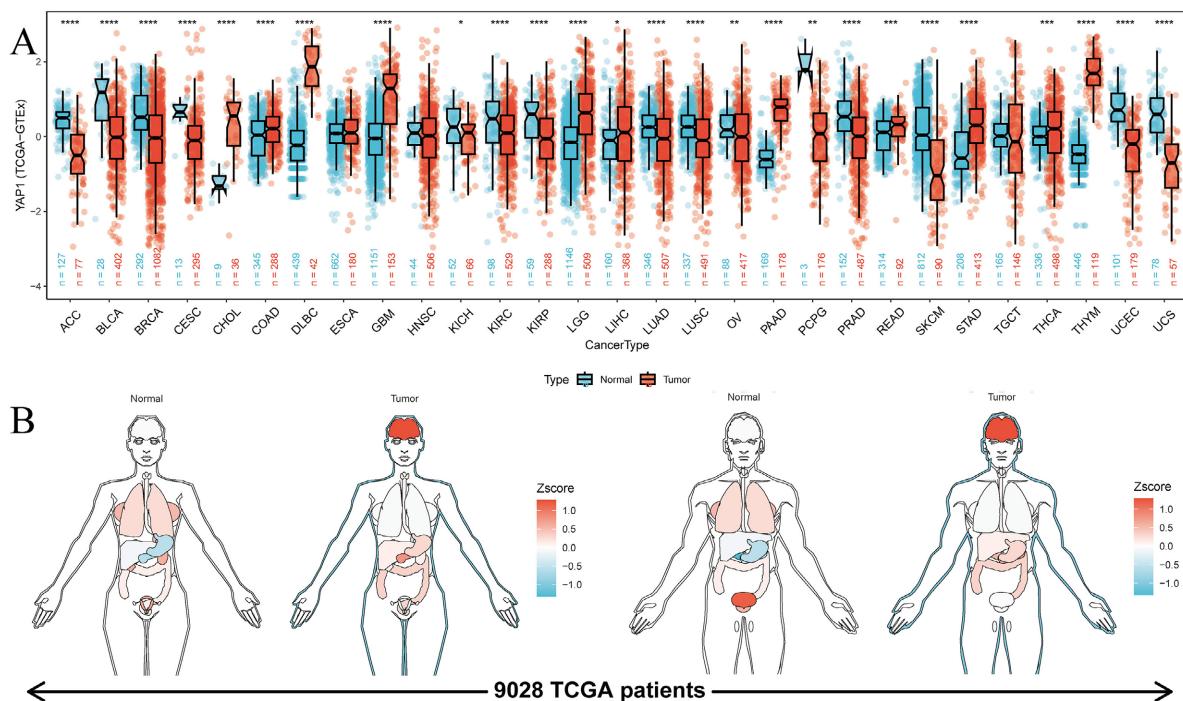


Figure 1. Pan-cancer analysis

图 1. 泛癌分析

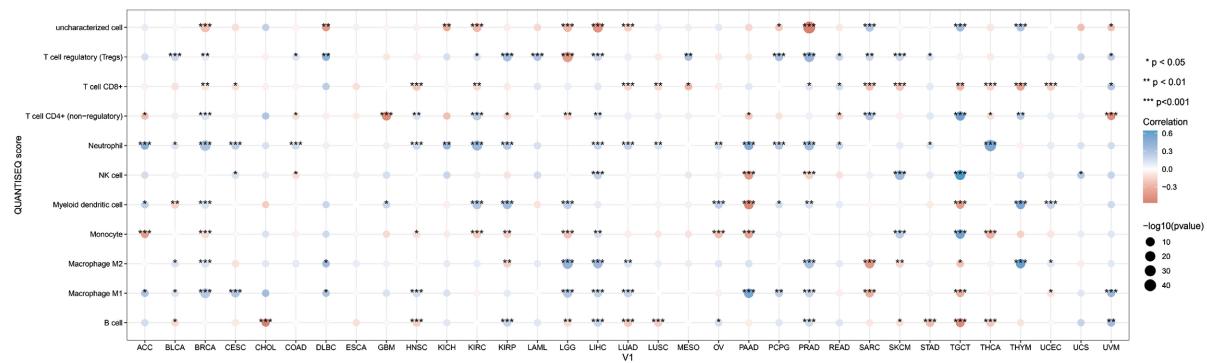


Figure 2. Correlation between tumor cells and immune cells
图 2. 肿瘤细胞与免疫细胞之间的相关性

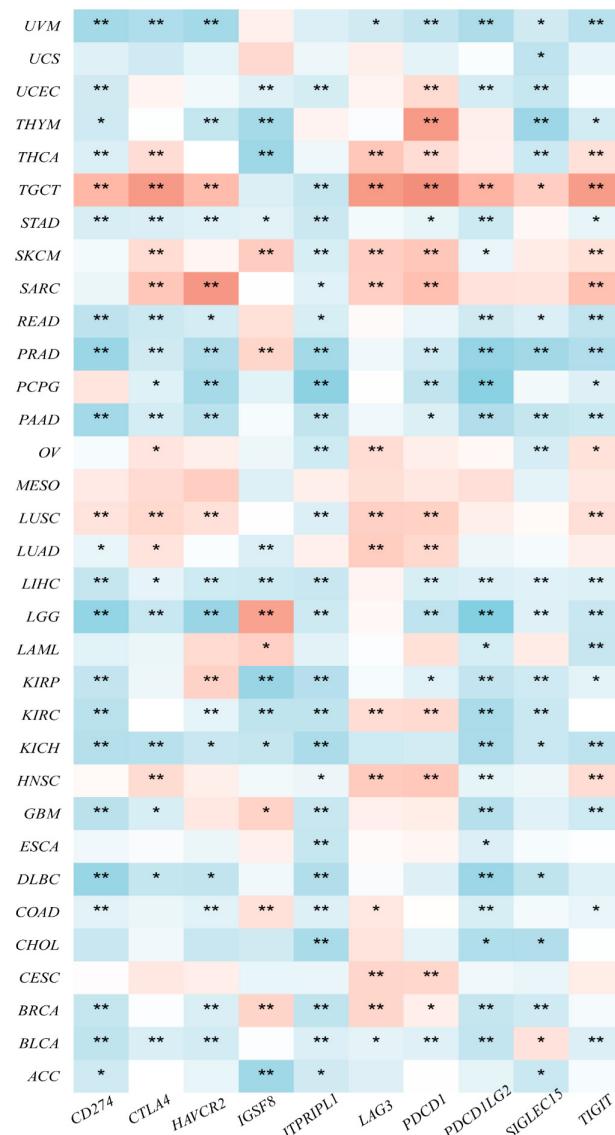


Figure 3. Heatmap of immune checkpoint-related gene expression in different tumor tissues
图 3. 不同肿瘤组织中免疫检查点相关基因的表达热图

在发现 YAP1 基因在肝细胞癌的正常与病理组织中有差异性后, 对该基因进行了后续分析, 如图 4 所示, 通过富集分析, 分析了该基因可能的促癌机制, 图 4(A) 中颜色越靠近红色则其相关性越高, 圆点面积越大则其错误发生率越低, 结果越可靠, 横坐标则为不同参与调解方式及其代谢通路, 具体的由此可见在信号转导通路中, 上皮 - 间质转化及 PI3K/AKT 通路相关性较显著, B 通过不同数据库再次印证, 通过 Z-score 标准分数, 表达不同通路的丰度值, 在得到该基因可能会涉及 PI3K/AKT 通路后, 如图 4(C) 所示, 其颜色越深则相关度越高, 通过 TCGA 数据库再次验证该基因与通路中核心蛋白的相关性, 得到的结果表明 AKT1, AKT2, AKT3 及 MTOR 均有较强的相关性。

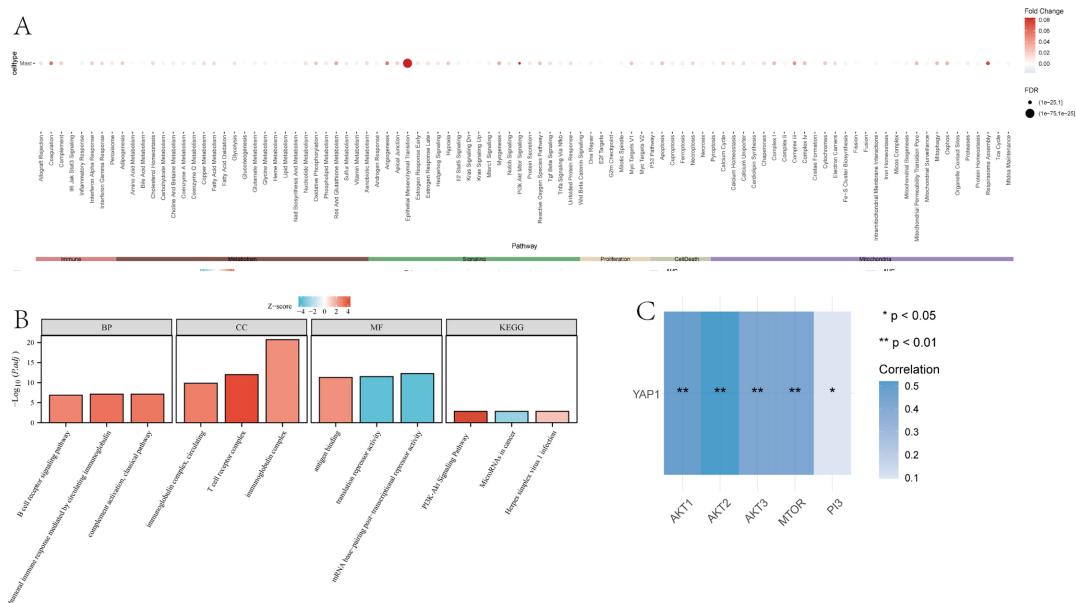


Figure 4. Enrichment analysis and correlation of core pathway proteins
图 4. 富集分析及通路核心蛋白相关性

发现 YAP1 可能涉及到影响信号转导通路后, 对其预后分析和重要临床指标进行分析, 图 5(A) 中通过 `cutpoint` 函数, 选取最佳截断值, B 中绘制 KM 生存曲线, $p < 0.05$, 对生存有影响, 高表达预后差而低表达预后可, 而后又对 YAP1 高低表达与 Child 分级及 AFP 表达量进行差异分析, 其中 B 表示 YAP1 的高低与 child 分级尤其是 A 与 B、C 之间存在差异性, 这对患者手术耐受存在一定指导意义, 而 AFP 又是传统肝癌筛查指标, 可见正常组与升高组之间存在差异, 对此绘制 ROC 诊断曲线, 发现曲线下面积为 0.706, 证明 YAP1 对肝细胞癌存在诊断价值, 有一定诊断敏感性。单细胞细胞聚类 t-SNE 图, 不同颜色代表不同类型的细胞见图 6(A)。YAP1 基因在上述 A 中各种细胞表达分布 t-SNE 图, 不同颜色代表表达其丰度, 颜色越亮代表细胞中该基因的表达高参照图 6(B)。不同细胞中所选基因表达丰度柱状图见图 6(C)。由此可见, 在 LIHC_GSE146115.h5 数据中, 恶性细胞表达 YAP1 的含量最高。

为继续明确该基因是否与肝细胞癌有关, 在图 7 中, A 为 RT-qPCR, 其中 siRNA-YAP1-440 敲低效果佳, 后续所有模型塑造均使用该试剂; B 为 WB 实验结果, 其中 YAP1 蛋白表达降低, 表明造模达到预期效果, 随后进行 C、D 两步实验, 分别为 CCK-8 增殖实验及 transwell 侵袭实验, 结果表示是将 YAP1 基因表达敲低后, 肝癌细胞的增殖及侵袭能力降低。为进一步验证 YAP1 可能作用到 PI3K/AKT 通路中, 对其通道核心蛋白 AKT 及 p-AKT 进行 WB 实验, 并通过通道激活剂 SC79, 对通道进行挽救实验, 结果如图 8 所示, A 为 WB 结果, B、C 仍分别为 CCK-8 增殖实验及 transwell 侵袭实验, 但通过挽救实验, 其细胞功能并未得到有区别的恢复。

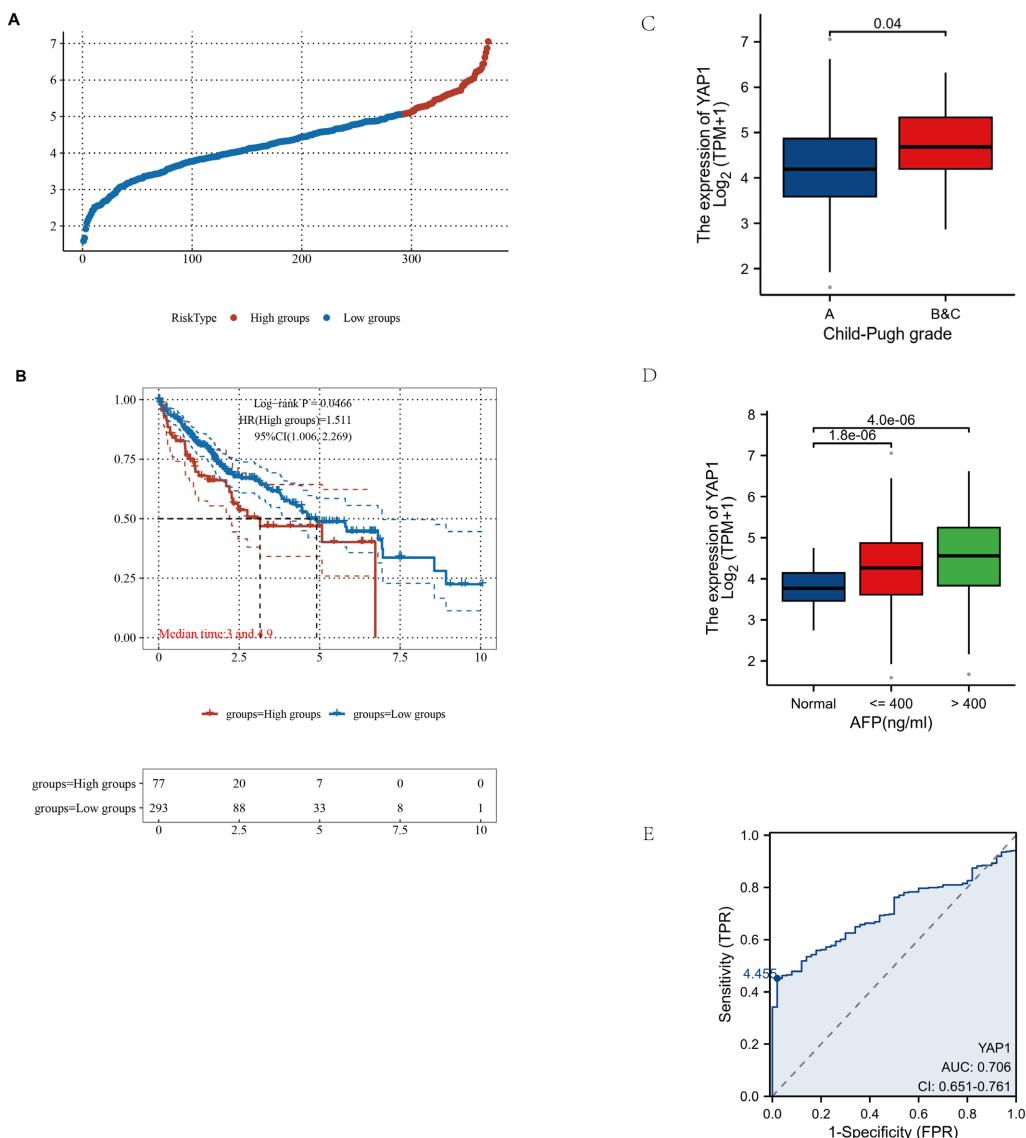


Figure 5. Clinical impact of YAP1 on hepatocellular carcinoma
图 5. YAP1 对肝细胞癌的临床影响

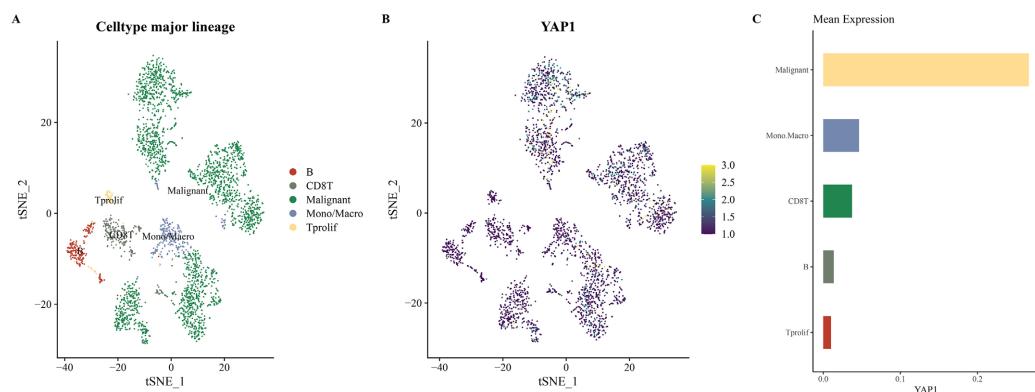


Figure 6. Single-cell clustering map
图 6. 单细胞细胞聚类图

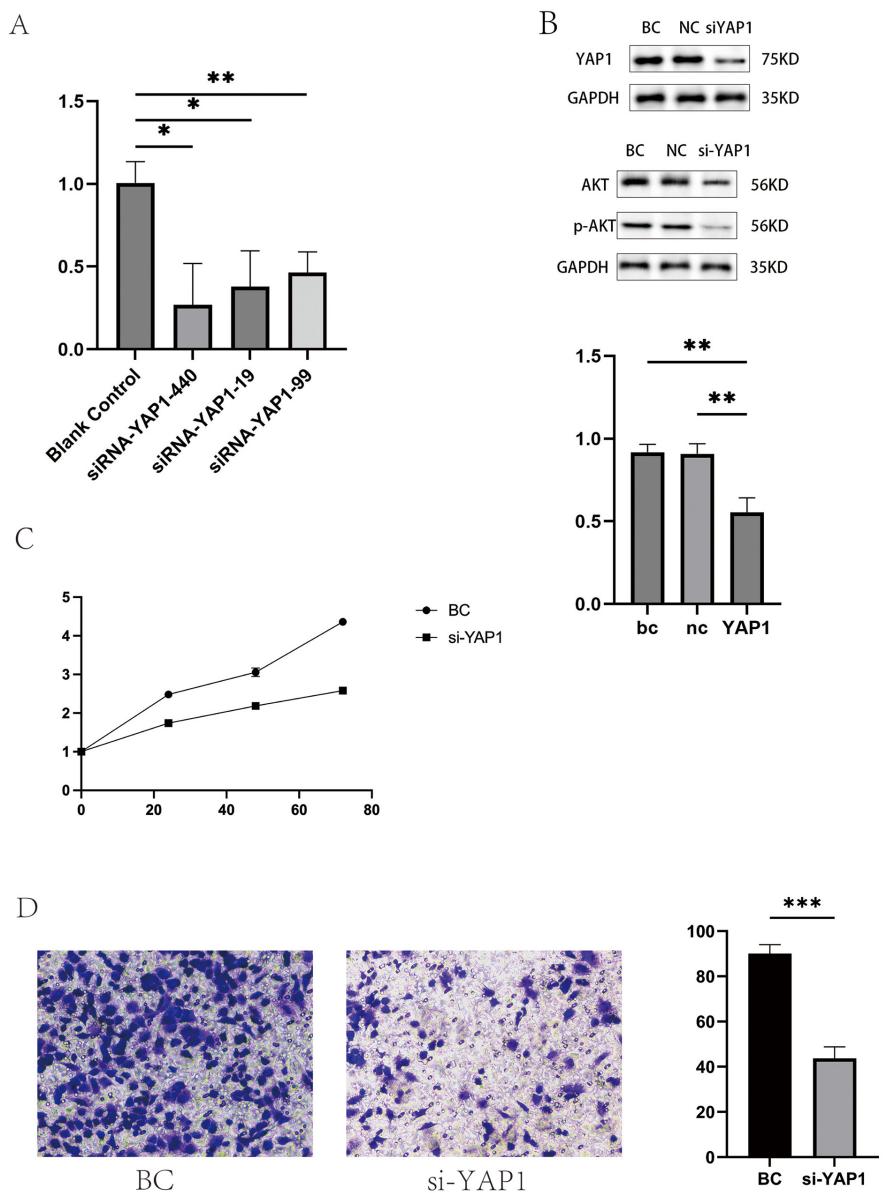
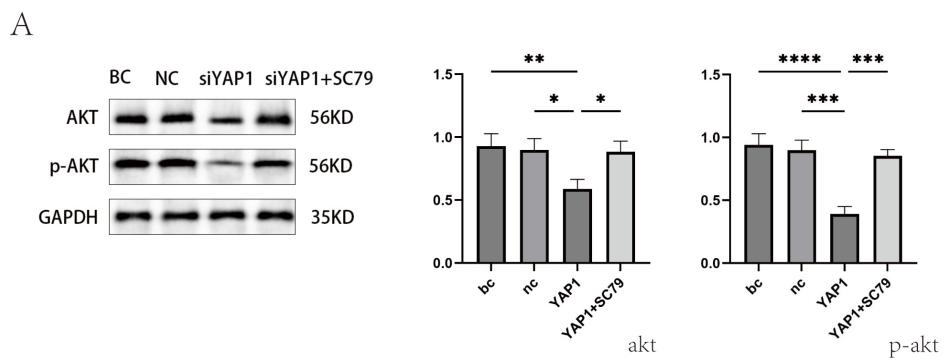


Figure 7. Cell experiments
图 7. 细胞实验



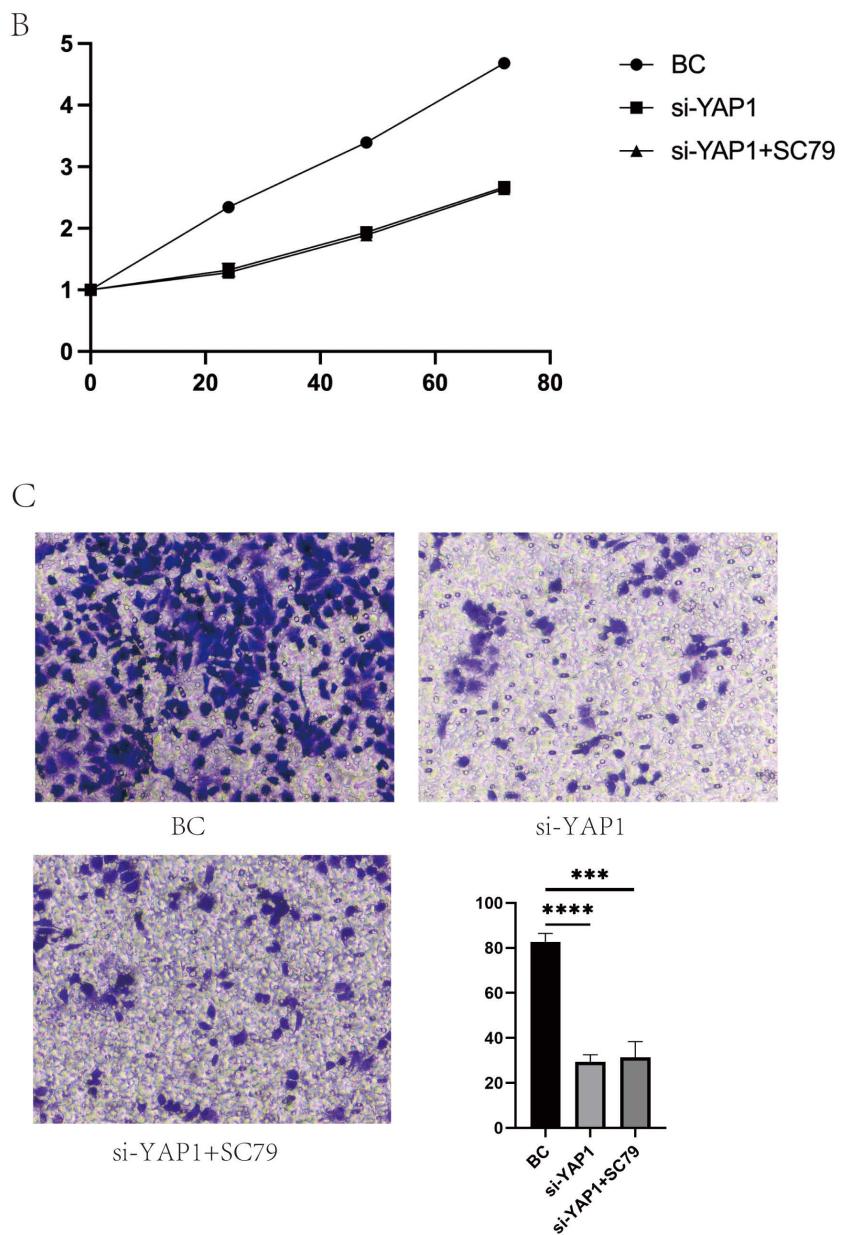


Figure 8. Rescue experiments
图 8. 挽救实验

4. 讨论

肝癌作为我国目前常见的癌症, 其病理演化多经过乙肝 - 肝硬化 - 原发性肝癌, 这一经典阶段, 肝癌多以症状不明显, 发病多出现于癌症中后期为典型, 这造成了疾病发现往往错过最佳治疗窗口的事件经常发生[5]。YAP1 作为一种 Hippo 信号通路的核心蛋白, 其致癌作用也多研究与 Hippo 通路有关[4]。在通过图 1 的泛癌分析中, 初步发现在正常组织和肝细胞癌组织中, YAP1 表达量明显不同, 这样的差异表达使得 YAP1 可能是肝细胞癌的促癌因素, 在这样的前提下, 又进行了图 2、图 3 的免疫分析, 可以发现 M2 型巨噬细胞相关性强, 这说明有可能是 YAP1 诱导 M2 型巨噬细胞活化或激活, 通过 M2 型巨噬细胞调节肿瘤免疫微环境, 抑制免疫或帮助肿瘤细胞增殖迁移等作用[6]。而图 3 的免疫检查点, 在肝细胞癌

中有多个位点具有相关性, 这将为研发免疫治疗药物提供新思路。而图 6 中, 对肝细胞癌的单细胞数据 LIHC_GSE146115 进行 tsne 图分类, 由此可以进一步验证 YAP1 的高表达, 更多的集中在肿瘤细胞中。

对 YAP1 进行功能富集, 有两个有显著相关性的通路, 一个是上皮 - 间质变通路, 另一条是 PI3K/AKT 通路。同时图 4 里又进行了 PI3K/AKT 通路核心蛋白的相关性分析, 结果也同样提示有明显相关性, 所以可以推断 YAP1 可能是在 PI3 之后, AKT 之前或生成之中参与通路。PI3K/AKT/mTOR 通路对恶性肿瘤患者细胞的功能至关重要[3]。PIP3 作为一个重要的第二信使, 招募带有 PH 结构域的信号蛋白如 AKT 到细胞膜[7]。活化的 AKT 调节多种下游效应, 包括 mTORC1 以促进蛋白合成, 及抑制 GSK-3 β 以调节代谢和细胞周期[8]。PI3K/AKT 通路在多种癌症中发挥着关键作用, 该信号通路涉及细胞生长、增殖、存活和代谢的调控, 其异常激活与肿瘤发生、发展密切相关[9]。在肝细胞癌中, PI3K/AKT 通路常常被过度激活。这种激活可能由于几种因素导致, 如 PI3K 或 AKT 基因的突变、抑制其负调控因子的基因(如 PTEN)的突变或缺失, 以及受体酪氨酸激酶(如 EGFR)的过度表达[9]。这些基因和分子变化会促进细胞无控制地生长, 并抑制凋亡, 从而推动癌变。而除了这些核心基因, 其他基因的突变也可能导致该通路的过度激活, 而 YAP1 此前被证明与 Hippo 通路相关, 而无文章报道是否参与 PI3K/AKT 通路, 而 YAP1 表达量的高低又影响着肝细胞癌患者的预后及临床相关指征, 所以进一步研究该基因, 或许可以为日后的免疫治疗及靶向治疗提供新的思路。

通过 TCGA 数据库, 整理的临床信息与 YAP1 进行差异分析, 可以推断出图 5 中, YAP1 的高表达, 对患者预后是负面影响, 同时也会影响 child 分级。Chlid 分级作为临幊上肝功能评判的一大准则, 在原发性肝癌的患者中, 对于患者能否耐受肝切除术, 术后的康复及并发症的影响均是至关重要的[10] [11]。同样 AFP 对原发性肝癌的诊断至今仍有很高的特异性和敏感性, 而 YAP1 的变化也与 AFP 的增高有关, 但这也有可能是因为原发性肝癌的发生导致 AFP 与 YAP1 分别增高[12]。

为进一步研究并验证生物信息学中提供的可能, 后续进行了细胞实验, 图 7 中, AB 两图证明了从转录到翻译层面上, YAP1 的表达均下降的模型创建, 同时 WB 实验提示肝细胞癌中敲低 YAP1 会导致 AKT 及 p-AKT 的降低, 这也说明 YAP1 可能参与或调节 PI3K/AKT 通路。同时 C、D 两图为细胞功能学实验, 两图也证明 YAP1 敲低后, 肿瘤细胞的增殖和侵袭能力是降低的, 也表明 YAP1 可以促进肝细胞癌的增殖和侵袭能力。

为完善实验中可能存在的缺陷, 通过 SC79, 一种 AKT 蛋白激活剂, 对该信号转导通路进行挽救实验, 重复上述实验, 图 8(A)中在蛋白水平, AKT 及 p-AKT 得到一定恢复, 而细胞水平上, 尤其是细胞功能学实验图 8(B)、图 8(C)中, 细胞的增殖和侵袭功能并未得到恢复, 这证明了 YAP1 的敲低抑制了不止一条信号通路, 扰乱的细胞功能是多样的, 同时 PI3K/AKT 通路也可能并未完全恢复, 或恢复后仍不能缓解基因敲低所带来的其他功能抑制的影响。

综上所述, YAP1 在肝细胞癌中高表达且高表达 YAP1 的肝细胞癌患者生存预后较差。敲低 YAP1 可以抑制肝癌细胞的增殖与侵袭能力。YAP1 可能通过 PI3K/AKT 信号通路导致肝癌的发生与发展。

参考文献

- [1] Villanueva, A. (2019) Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **380**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1056/nejmra1713263>
- [2] Llovet, J.M., Kelley, R.K., Villanueva, A., Singal, A.G., Pikarsky, E., Roayaie, S., et al. (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- [3] Harsha, C., Banik, K., Ang, H.L., Girisa, S., Vikkurthi, R., Parama, D., et al. (2020) Targeting AKT/mTOR in Oral Cancer: Mechanisms and Advances in Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 3285. <https://doi.org/10.3390/ijms21093285>
- [4] Pan, Z., Tian, Y., Cao, C. and Niu, G. (2019) The Emerging Role of YAP/TAZ in Tumor Immunity. *Molecular Cancer*

Research, **17**, 1777-1786. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-19-0375>

- [5] 王鹏, 等. 抑制 JAK/STAT 信号通路对肝癌细胞生物学行为的调控及机制[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(8): 1709-1717.
- [6] 杜恒, 等. HBX 蛋白与 M2 巨噬细胞介导肝癌细胞上皮间质转化的实验研究[J]. 中华普通外科杂志, 2016, 31(6): 497-500.
- [7] Koundouros, N. and Poulogiannis, G. (2019) Reprogramming of Fatty Acid Metabolism in Cancer. *British Journal of Cancer*, **122**, 4-22. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0650-z>
- [8] Zou, Z., Tao, T., Li, H. and Zhu, X. (2020) mTOR Signaling Pathway and mTOR Inhibitors in Cancer: Progress and Challenges. *Cell & Bioscience*, **10**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00396-1>
- [9] Rahmani, F., Ziaeemehr, A., Shahidsales, S., Gharib, M., Khazaei, M., Ferns, G.A., et al. (2019) Role of Regulatory miRNAs of the PI3K/AKT/mTOR Signaling in the Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 4146-4152. <https://doi.org/10.1002/jcp.29333>
- [10] 王守峰, 等. 不同 Child 分级的高 HBVDNA 滴度原发性肝癌介入治疗后肝功能损害的对比研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2013, 5(3): 160-162.
- [11] 莎丽娜, 等. 急诊可切除破裂出血肝癌患者治疗策略的选择及预后因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(6): 572-576.
- [12] 闫晓彤, 等. 抗病毒治疗对血清 AFP 在 HBV 感染相关肝癌诊断应用中的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2018, 53(5): 557-560.