

DOI:10.13350/j.cjpb.240913

• 论著 •

根皮素调节 YAP/TAZ 信号通路对 HPV 阳性 宫颈癌细胞恶性进展的影响

鞠晓雨, 魏茜雪*, 王兰

(中国医科大学附属盛京医院, 辽宁沈阳 110022)

【摘要】 目的 探讨根皮素调节含有 PDZ 结合位点转录共激活因(YAP/TAZ)信号通路对 HPV 阳性宫颈癌细胞恶性进展的影响。方法 体外培养 HPV16 阳性宫颈癌 SiHa 细胞并分为根皮素低(40 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、中(80 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、高剂量组(160 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、激活剂组(160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 根皮素+YAP 激活剂(PY-60)10 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、抑制剂组(160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 根皮素+YAP 抑制剂(VTPF)5 $\mu\text{mol}/\text{L}$)和对照组。CCK-8 实验检测细胞增殖;流式细胞术检测细胞凋亡;划痕试验检测细胞迁移;Transwell 检测细胞侵袭;Western blot 检测细胞 YAP/TAZ 信号通路及凋亡蛋白表达。结果 相较于对照组,根皮素低、中、高剂量组 A_{450} 值、细胞侵袭数目、划痕愈合率及 YAP、TAZ、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)表达下降,凋亡率和 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)表达增高,且各剂量组间差异显著($P < 0.05$)。相较于根皮素高剂量组,激活剂组 A_{450} 值、细胞侵袭数目、划痕愈合率及 YAP、TAZ、Bcl-2 表达增加,凋亡率和 Bax 表达下降($P < 0.05$),抑制剂组各指标水平相反。结论 根皮素可抑制 HPV 阳性宫颈癌细胞迁移、侵袭和增殖,其机制可能与下调 YAP/TAZ 信号通路有关。

【关键词】 根皮素; YAP/TAZ; 宫颈癌; 增殖; 凋亡; 迁移; 侵袭

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)09-1057-04

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Sep.; 19(9):1057-1060, 1065.]

Effect of phloretin on the malignant progression of HPV positive cervical cancer cells by regulating the YAP/TAZ signaling pathway

JU Xiaoyu, WEI Xixue, WANG Lan (Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110022, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the impact of phloretin on the malignant progression of HPV positive cervical cancer cells by regulating the Yes-associated protein/transcriptional coactivator with PDZ-binding motif (YAP/TAZ) signaling pathway. **Methods** HPV16 positive cervical cancer SiHa cells were cultured in vitro and separated into a low-dose phloretin group (40 $\mu\text{g}/\text{mL}$), a medium-dose phloretin group (80 $\mu\text{g}/\text{mL}$), a high-dose phloretin group (160 $\mu\text{g}/\text{mL}$), an activator group [160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ phloretin+YAP activator (PY-60) 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$], and an inhibitor group [160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Phloretin+YAP inhibitor (VTPF) 5 $\mu\text{mol}/\text{L}$] and a control group. CCK-8 experiment was applied to detect cell proliferation. Flow cytometry was applied to detect cell apoptosis. Scratch test was applied to detect cell migration. Invasion was detected by Transwell. The expression of YAP/TAZ signaling pathway and apoptotic proteins in cells were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the A_{450} value, number of cell invasions, scratch healing rate, the expression of YAP, TAZ, and B cell lymphocyte tumor 2 (Bcl-2) were increased in the low-dose, medium-dose, and high-dose phloretin groups, the cell apoptosis rate and the expression of Bcl-2 associated X protein (Bax) were increased, and there were significant differences among each dose group ($P < 0.05$). Compared with the high-dose phloretin group, the A_{450} value, number of cell invasions, scratch healing rate, the expression of YAP, TAZ, and Bcl-2 in the activator group were obviously increased, the cell apoptosis rate and the expression of Bax were reduced ($P < 0.05$), the level of the above indicators in the inhibitor group was opposite. **Conclusion** Phloretin can inhibit the migration, invasion and proliferation of HPV positive cervical cancer cells, and its mechanism may be related to the down-regulation of YAP/TAZ signaling pathway.

【Keywords】 phloretin; YAP/TAZ; cervical cancer; proliferation; apoptosis; migration; invasion

* 宫颈癌是发生在女性子宫颈部位最常见的妇科恶性肿瘤,其主要发病因素为人乳头状瘤病毒(HPV)^[1]。早期临床治愈率较高,预后效果较为理想,但由于早期宫颈癌症状并不明显,多数患者发现时

* **【通讯作者】** 魏茜雪, E-mail: wqx110000@163.com

【作者简介】 鞠晓雨(1986-),女,辽宁东港人,本科,从事妇科肿瘤方面研究工作。E-mail: j1986xy@163.com

已为晚期^[2]。晚期可能会出现多器官衰竭及远处转移,治疗则相对困难^[3]。因此,深入研究宫颈癌病理机制,开发新药物治疗宫颈癌对于患者具有重要意义。根皮素多分布在苹果等多汁水果的果根皮中,其具有抗氧化、抗炎及抗癌等多种生物活性^[4]。据报道,根皮素可通过抑制癌细胞增殖和迁移来发挥抗癌作用^[5]。周立强等^[6]研究表明根皮素可通过调控有氧糖酵解激活 AMPK-P53 信号通路抑制结肠癌细胞增殖,促进细胞凋亡。目前关于根皮素对 HPV 阳性宫颈癌细胞的调控作用却鲜有报道。含有 PDZ 结合位点转录共激活因 (Yes-associated protein/transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, YAP/TAZ) 是 Hippo 信号通路的下游靶点和关键效应器^[7]。有研究表明, YAP/TAZ 通路通过调控肿瘤细胞增殖和凋亡参与肿瘤的发生发展过程^[8]。闫伟平等^[9]研究发现辛伐他汀可以通过抑制 YAP/TAZ 通路诱导前列腺癌细胞凋亡,抑制细胞增殖。但根皮素能否通过调节 YAP/TAZ 信号通路影响 HPV 阳性宫颈癌细胞的恶性进展仍不明确。

本研究以 HPV16 阳性宫颈癌 SiHa 细胞为研究对象,探讨根皮素对 SiHa 细胞恶性进展的影响及其与 YAP/TAZ 信号通路的关系。

材料与方法

1 材料和试剂

HPV16 阳性宫颈癌 SiHa 细胞株(购自中国科学院细胞库);根皮素(购自 Sigma(美国)公司);CCK-8 试剂盒(购自经科化学(上海)公司);YAP 激活剂 PY-60,美国 MedChemExpress 公司;YAP 抑制剂维替泊芬(Verteporfin, VTPF),美国 Selleck 公司;兔源 YAP 一抗,美国 CST 公司;兔源 GAPDH 一抗,深圳海思安生物公司;兔源 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、TAZ、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 Associated X Protein, Bax)一抗,上海碧云天生物公司;羊抗兔二抗(HRP),美国 Abcam 公司。

2 方法

2.1 细胞培养与分组 HPV16 阳性 SiHa 细胞复苏后用含 10% FBS 和 1% 双抗的 α -MEM 培养基,在 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养。

SiHa 细胞分为根皮素低、中、高剂量组、激活剂组、抑制剂组和对照组。根皮素低、中、高剂量组分别用 40、80、160 μ g/mL 根皮素^[10]处理 48 h,激活剂组用 160 μ g/mL 根皮素和 10 μ mol/LYAP 激活剂 PY-60^[11]处理 48 h,抑制剂组用 160 μ g/mL 根皮素和 5 μ mol/LYAP 抑制剂 VTPF^[12]处理 48 h,对照组正常培养,不进行药物处理。

2.2 CCK-8 法测定 SiHa 细胞增殖 将 SiHa 细胞接种到 96 孔板(1×10^4 个/孔)。在 37 °C 条件下,将 10 μ L CCK-8 试剂加入到处理 48 h 的细胞中,2 h 后,用酶标仪测量 450 nm 的吸光度(A₄₅₀)。

2.3 流式细胞术测定 SiHa 细胞凋亡 收集处理 48 h 的细胞,用 PBS 洗涤两次,在 Annexin V 结合缓冲液中轻轻重悬,在室温下用 Annexin V-FITC/PI 孵育。流式细胞仪测定凋亡情况。

2.4 划痕实验测量 SiHa 细胞迁移 细胞用含有 10% FBS 的 α -MEM 在 6 孔板(1×10^6 个/孔)中培养。48 h 后用 200 μ L 移液器枪头在细胞表面划痕,冲洗去离体细胞后,换入无血清 α -MEM 培养基,37 °C 下培养 48 h,光镜下观察划痕情况。并根据公式[划痕愈合率(%)=(0 h 划痕宽度-48 h 划痕宽度)/0 h 划痕宽度 $\times 100\%$]计算划痕愈合率(%)。

2.5 Transwell 测定 SiHa 细胞侵袭 Transwell 上室预涂有 Matrigel 基质胶,向上室加入 100 μ L 无血清 SiHa 细胞重悬液(1×10^6 个/mL)。将 500 μ L 含有 10% 胎牛血清的 α -MEM 添加到下室。37 °C、5% CO₂ 培养 24 h,细胞在 4% 多聚甲醛中固定 30 min,用 0.1% 结晶紫染色 20 min,在光学显微镜计数随机 5 个视野的侵袭细胞数。

2.6 Western blot 分析 YAP/TAZ 信号通路及凋亡蛋白表达用 RIPA 裂解缓冲液提取细胞总蛋白。BCA 法测定蛋白浓度。蛋白经 SDS-PAGE 分离,并转至 PVDF 膜上,用脱脂奶粉室温封闭 1 h,膜与一抗孵育过夜(4 °C),其中一抗 Bcl-2(1 : 1500)、Bax(1 : 1500)、YAP(1 : 1500)、TAZ(1 : 1500)、GAPDH(1 : 1500)。再与二抗(1 : 3000)室温孵育 4 h。然后进行 ECL 检测。使用 Quantity One 软件分析免疫印迹的密度。

3 统计分析

计量资料以平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 GraphPad Prism 6 软件进行统计分析。单因素方差分析用于多组间的比较,进一步两两比较用 SNK-*q* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 各组 SiHa 细胞增殖情况比较

对照组、根皮素低剂量组、根皮素中剂量组、根皮素高剂量组、激活剂组、抑制剂组 SiHa 细胞 A₄₅₀ 值分别为 0.87 \pm 0.09、0.69 \pm 0.07、0.50 \pm 0.05、0.28 \pm 0.03、0.62 \pm 0.06、0.17 \pm 0.02。相较于对照组,根皮素低、中、高剂量组 A₄₅₀ 值下降,且各剂量组间差异显著($P < 0.05$);相较于根皮素高剂量组,激活剂组 A₄₅₀ 值增加($P < 0.05$),抑制剂组 A₄₅₀ 值下降($P < 0.05$)。

2 各组 SiHa 细胞凋亡情况比较

对照组、根皮素低剂量组、根皮素中剂量组、根皮素高剂量组、激活剂组、抑制剂组 SiHa 细胞凋亡率分别为(7.22±0.68)%、(15.67±1.27)%、(22.58±1.95)%、(31.42±2.64)%、(23.61±1.99)%和(40.74±3.02)%。相较于对照组,根皮素低、中、高剂量组凋亡率增加,且各剂量组间差异显著($P<0.05$);相较于根皮素高剂量组,激活剂组凋亡率下降($P<0.05$),抑制剂组凋亡率增加($P<0.05$)(图1)。

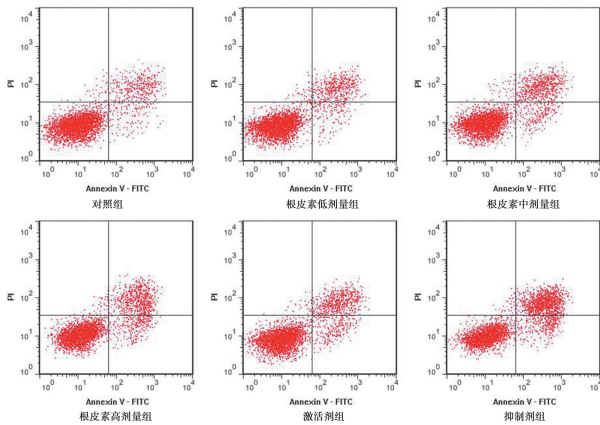


图1 流式细胞术检测各组 SiHa 细胞凋亡情况

Fig. 1 Flow cytometry detection of SiHa cell apoptosis in each group

3 各组 SiHa 细胞迁移情况比较

对照组、根皮素低剂量组、根皮素中剂量组、根皮素高剂量组、激活剂组、抑制剂组 SiHa 细胞划痕愈合率分别为(58.47±4.71)%、(47.79±3.82)%、(34.66±3.02)%、(21.34±1.89)%、(36.57±3.16)%、(14.19±1.23)%。相较于对照组,根皮素低、中、高剂量组划痕愈合率下降,且各剂量组间差异显著($P<0.05$);相较于根皮素高剂量组,激活剂组划痕愈合率增加($P<0.05$),抑制剂组划痕愈合率下降($P<0.05$)(图2)。

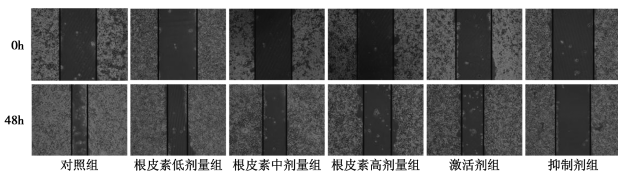


图2 划痕实验检测各组 SiHa 细胞迁移情况

Fig. 2 Scratch experiment to detect the migration of SiHa cells in each group

4 各组 SiHa 细胞侵袭情况比较

对照组、根皮素低剂量组、根皮素中剂量组、根皮素高剂量组、激活剂组、抑制剂组 SiHa 细胞侵袭细胞数目分别为 84.79±7.38、69.79±6.17、48.66±4.13、27.34±2.19、46.61±4.06、16.21±1.32。相较于对照组,根皮素低、中、高剂量组侵袭细胞数目下降,

且各剂量组间差异显著($P<0.05$);相较于根皮素高剂量组,激活剂组侵袭细胞数目增加($P<0.05$),抑制剂组侵袭细胞数目下降($P<0.05$)(图3)。

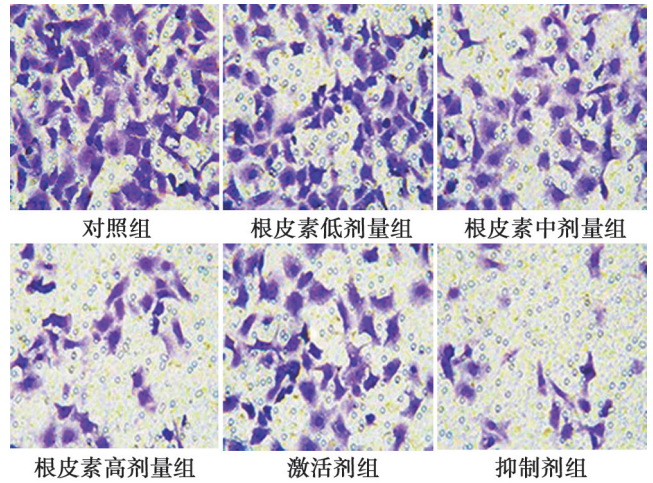


图3 Transwell 检测各组 SiHa 细胞侵袭情况

Fig. 3 Transwell detection of SiHa cell invasion in each group

5 各组 SiHa 细胞 YAP/TAZ 通路及凋亡蛋白表达情况比较

对照组、根皮素低剂量组、根皮素中剂量组、根皮素高剂量组、激活剂组、抑制剂组 SiHa 细胞 YAP/TAZ 通路及凋亡蛋白表达结果见表1。

相较于对照组,根皮素低、中、高量组 Bax 蛋白表达显著升高,YAP、TAZ 和 Bcl-2 表达下降,且各剂量组间差异显著($P<0.05$);相较于根皮素高剂量组,激活剂组 Bax 表达下降,YAP、TAZ 和 Bcl-2 表达增加($P<0.05$),抑制剂组与之相反($P<0.05$)(图4)。

表1 各组 SiHa 细胞 YAP/TAZ 通路及凋亡蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 1 Comparison of YAP/TAZ pathway and apoptosis protein expression in SiHa cells of different groups

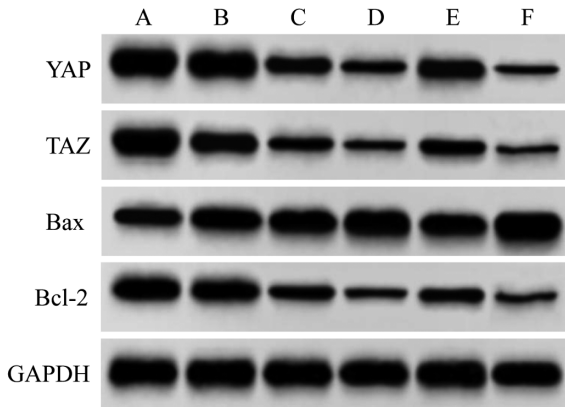
组别	YAP/GAPDH	TAZ/GAPDH	Bax/GAPDH	Bcl-2/GAPDH
对照组	1.29±0.11	1.21±0.11	0.78±0.07	1.09±0.09
根皮素低剂量组	1.06±0.09 ^a	0.91±0.09 ^a	0.94±0.09 ^a	0.88±0.08 ^b
根皮素中剂量组	0.79±0.07 ^{a#}	0.57±0.06 ^{a#}	1.11±0.10 ^{a#}	0.64±0.06 ^{a#}
根皮素高剂量组	0.45±0.05 ^{a#&}	0.31±0.03 ^{a#&}	1.37±0.18 ^{a#&}	0.32±0.04 ^{a#&}
激活剂组	0.87±0.08 [*]	0.61±0.06 [*]	1.06±0.09 [*]	0.66±0.06 [*]
抑制剂组	0.28±0.03 [*]	0.19±0.02 [*]	1.56±0.13 [*]	0.21±0.02 [*]

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与根皮素低剂量组比较,[#] $P<0.05$;与根皮素中剂量组比较,[&] $P<0.05$;与根皮素高剂量组比较,^{*} $P<0.05$ 。

讨论

宫颈癌位居妇科恶性肿瘤首位,严重危害女性生命健康,从病理组织学来看,宫颈癌可分为鳞状细胞癌、腺癌以及腺角化癌^[13]。90%以上的宫颈癌都伴有高危型 HPV 感染,临床常根据患者的病程采用以手术和放疗为主,化疗为辅的综合治疗方案^[14]。早期治

疗预后较好,晚期预后则较差而且可能危害患者生命健康^[14]。因此,需要更深入地了解宫颈癌的发生发展过程,寻找新药物改善宫颈癌患者预后,提高整体生存率。



A 对照组 B 根皮素低剂量组 C 根皮素中剂量组 D 根皮素高剂量组 E 激活剂组 F 抑制剂组

图4 各组 SiHa 细胞 YAP/TAZ 通路及凋亡蛋白表达情况

A Control group B Low dose group of root bark extract C Root bark extract medium dose group D High dose group of root bark extract E Activator group F Inhibitor group

Fig. 4 YAP/TAZ pathway and expression of apoptotic proteins in SiHa cells of each group

目前,在寻找抗癌新药物过程中,天然化学物质成为研究热点^[15]。根皮素又称为三羟苯酚丙酮 2,4,6-三羟基-3-(4-羟苯基)苯丙酮,是一种从苹果叶中提取的黄酮类化合物^[16]。有研究表明根皮素可通过阻止 G2/M 细胞周期促进癌细胞凋亡,降低癌细胞转移^[17]。本研究发现,不同剂量根皮素干预 SiHa 细胞后,A₄₅₀ 值、细胞侵袭数、划痕愈合率及 Bcl-2 表达下降,凋亡率及 Bax 表达增加,且剂量越高效果越好。表明根皮素能够诱导宫颈癌细胞凋亡,阻碍迁移、侵袭和增殖。

YAP/TAZ 通路参与人体中多种生物学反应并发挥着重要的调控作用^[18]。据报道,HPV 与 YAP 协同作用可促进宫颈癌的发展,HPV 编码的 HPV E6 可抑制 YAP 的降解^[19]。有研究表明,宫颈癌中下调 LATS1 蛋白表达进而激活 YAP,使其进入细胞核与 TEA 结构域转录因子结合形成转录复合体,进而阻滞细胞凋亡、诱导细胞增殖等过程,参与肿瘤发生发展^[20]。大量研究表明 YAP/TAZ 信号通路是肿瘤进展的关键信号通路^[21]。Cao 等^[22] 研究表明木犀草素可通过抑制 YAP/TAZ 通路抑制三阴性乳腺癌细胞上皮间充质转化 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) 和细胞迁移。本研究中,不同剂量根皮素处理均可降低 SiHa 细胞 YAP、TAZ 表达,且各剂量组间差异显著。这就提示根皮素可能通过调控 YAP/TAZ 通路抑制宫颈癌的病理过程。为证明这一

推测,本研究采用高剂量根皮素与 YAP 激活剂 PY-60 和 YAP 抑制剂 VTPF 联合干预 SiHa 细胞,结果显示,相较于根皮素高剂量组,激活剂组的 A₄₅₀ 值、侵袭细胞数目、划痕愈合率及 YAP、TAZ 和 Bcl-2 表达增加,凋亡率和 Bax 表达相较;抑制剂组各指标水平则相反。表明抑制 YAP/TAZ 通路可增强根皮素对 SiHa 细胞恶性进展的抑制作用,激活 YAP/TAZ 通路可减弱根皮素对 SiHa 细胞恶性进展的抑制作用。提示根皮素对 SiHa 细胞增殖、凋亡和迁移侵袭的作用可能与下调 YAP/TAZ 通路有关。

综上,根皮素通过抑制 YAP/TAZ 通路抑制宫颈癌细胞恶性进展。此研究为根皮素在宫颈癌领域的应用提供了一定参考,但信号通路对癌症的调控极其复杂,根皮素改善宫颈癌发生发展过程的其他机制还有待深入探究。

【参考文献】

[1] Stolnicu S, Hoang L, Zhou Q, et al. Cervical adenosquamous carcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and outcome in 59 cases[J]. Int J Gynecol Pathol, 2023, 42(3): 259-269.

[2] Tanaka K, Murakami I, Mikami M, et al. Reduced expression of gangliosides with GM2-determinant in cervical carcinoma-derived cells after subcutaneous transplantation into nude mice[J]. Hum Cell, 2023, 36(3): 1199-1203.

[3] Volkova LV, Pashov AI, Omelchuk NN. Cervical carcinoma: Oncobiology and biomarkers[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12571-12593.

[4] Lu Z, Chen H, Mo J, et al. Cocrystal of phloretin with isoniazid: preparation, characterization, and evaluation[J]. RSC Adv, 2023, 13(16): 10914-10922.

[5] Yang CH, Ou YC, Lin CC, et al. Phloretin in benign prostate hyperplasia and prostate cancer: A contemporary systematic review[J]. Life (Basel), 2022, 12(7): 1029-1044.

[6] 周立强, 李世豪, 刘力, 等. 根皮素调控有氧糖酵解激活 AMPK-P53 信号通路抑制结肠癌细胞生长[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(5): 515-522.

[7] Piccolo S, Panciera T, Contessotto P, et al. YAP/TAZ as master regulators in cancer: modulation, function and therapeutic approaches[J]. Nat Cancer, 2023, 4(1): 9-26.

[8] Cunningham R, Hansen CG. The Hippo pathway in cancer: YAP/TAZ and TEAD as therapeutic targets in cancer[J]. Clin Sci (Lond), 2022, 136(3): 197-222.

[9] 闫伟平, 谢法红, 王佳佳, 等. 辛伐他汀通过 YAP/TAZ 抗前列腺癌细胞增殖的作用及机制研究[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(2): 210-216.

[10] 杨君, 马亚南, 陆莉莉, 等. 根皮素对胃癌细胞系 SGC-7901 的影响及作用机制[J]. 江苏医药, 2023, 49(3): 217-221, 227.

[11] Shalhout SZ, Yang PY, Grzelak EM, et al. YAP-dependent proliferation by a small molecule targeting annexin A2[J]. Nat Chem Biol, 2021, 17(7): 767-775.

路径心理干预等优质护理,提升妊娠合并梅毒感染患者的自护能力。护理工作人员可通过积极主动与患者进行有效沟通,向患者科普妊娠梅毒相关知识,对患者进行疏导安慰,改善及稳定患者情绪,帮助患者进行阻断治疗,对整体促进母婴预后具有重要意义^[17]。

综上所述,本地区妊娠合并梅毒感染患者临床特征主要为具有梅毒既往感染病史、隐性梅毒感染,每年检出人数主要集中于5~9月,每年检出人数主要集中于26~40岁。不同年龄、不同产次、是否有梅毒既往感染史、不同梅毒感染分期、是否接受治疗的患者可影响不良妊娠结局的发生率。临床上可通过宣传教育、健康知识科普及加强优质护理,改善妊娠合并梅毒感染患者的预后效果。

【参考文献】

- [1] Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(9): 845-854.
- [2] Moline HR, Smith JJ. The continuing threat of syphilis in pregnancy [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2016, 28(2): 101-104.
- [3] Braccio S, Sharland M, Ladhani SN. Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(3): 268-274.
- [4] Swayze EJ, Nielsen-Saines K, Segura ER, et al. Failure to recognize low non-treponemal titer syphilis infections in pregnancy may lead to widespread under-treatment [J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 104(3): 27-33.
- [5] Schlueter A, Doshi U, Garg B, et al. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal syphilis infection [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 5828-5833.
- [6] Zammarchi L, Borch B, Chiappini E, et al. Syphilis in pregnancy in Tuscany, description of a case series from a global health perspective [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(12): 2601-2605.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生计生委办公厅关于全面开展预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作的通知 [EB/OL]. (2015-06-16) [2022-10-12].
- [8] 李琳, 蒋小青, 张艳芳, 等. 江苏省 2013-2016 年梅毒感染孕产妇的流行特征及不良妊娠结局 [J]. *中国艾滋病性病*, 2018, 24(12): 1226-1230.
- [9] Lago EG, Rodrigues LC, Fiori RM, et al. Congenital syphilis: identification of two distinct profiles of maternal characteristics associated with risk [J]. *Sex Transm Dis*, 2021, 32(2): 33-37.
- [10] 刘小玲. 湖南省妊娠梅毒流行特征和预测模型的研究 [D]. 中南大学, 2022.
- [11] 朱元浩, 高峰, 张书豪, 等. 2015-2020 年广东省梅毒感染孕产妇不良妊娠结局状况及影响因素分析 [J]. *疾病监测*, 2022, 37(12): 1530-1535.
- [12] World Health Organization. WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women [EB/OL]. [2023-07-22]
- [13] 齐亮, 唐晓磊, 赵锡桐. 妊娠合并细菌性阴道病感染特征及妊娠结局分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(5): 566-569, 574.
- [14] Chen W, Srinivasan SR, Yao L, et al. Low birth weight is associated with higher blood pressure variability from childhood to young adulthood; the Bogalusa Heart Study [J]. *Am J Epidemiol*, 2022, 176(17): 99-105.
- [15] 吴丽侠, 刘素彬, 杨会霞, 等. 孕妇宫内感染的病原菌特征及对妊娠结局的影响 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(5): 585-588.
- [16] 饶燕, 刘珊珊, 王菲. 梅毒早期诊断与干预对妊娠结局及新生儿影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(3): 449-451, 462.
- [17] 梁秉伟. 对梅毒孕产妇实施心理护理干预的效果评价 [J]. *皮肤病与性病*, 2020, 42(6): 827-828.
- [12] 梁桂洪, 黄和涛, 曾令烽, 等. 龙螯胶囊含药血清通过调控 Hippo-YAP 信号通路促进骨髓间充质干细胞迁移研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(15): 4569-4576.
- [13] He YH, Su RJ, Zheng J. Detection of DKK-1 gene methylation in exfoliated cells of cervical squamous cell carcinoma and its relationship with high risk HPV infection [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 304(3): 743-750.
- [14] Paver EC, Currie AM, Gupta R, et al. Human papilloma virus related squamous cell carcinomas of the head and neck: diagnosis, clinical implications and detection of HPV [J]. *Pathology*, 2020, 52(2): 179-191.
- [15] Acquaviva R, Malfa GA, Loizzo MR, et al. Advances on natural abietane, labdane and clerodane diterpenes as anti-cancer agents: Sources and mechanisms of action [J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4791-47929.
- [16] Shelke V, Kale A, Dagar N, et al. Concomitant inhibition of TLR-4 and SGLT2 by phloretin and empagliflozin prevents diabetes-associated ischemic acute kidney injury [J]. *Food Funct*, 2023, 14(11): 5391-5403.
- [17] Kapoor S, Padwad YS. Phloretin induces G2/M arrest and apoptosis by suppressing the β -catenin signaling pathway in colorectal carcinoma cells [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(5-6): 810-829.
- [18] Zhu J, Wu T, Lin Q. Non-hippo kinases; indispensable roles in YAP/TAZ signaling and implications in cancer therapy [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(5): 4565-4578.
- [19] Chen H, Gu L, Zhang M, et al. Interaction of miR-200a-3p with YAP regulates cell proliferation and metastasis differentially in HPV-positive and HPV-negative cervical cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1039-1051.
- [20] Li RH, Tian T, Ge QW, et al. A phosphatidic acid-binding lncRNA SNHG9 facilitates LATS1 liquid-liquid phase separation to promote oncogenic YAP signaling [J]. *Cell Res*, 2021, 31(10): 1088-1105.
- [21] Luo J, Zou H, Guo Y, et al. The oncogenic roles and clinical implications of YAP/TAZ in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(9): 1611-1624.
- [22] Cao D, Zhu GY, Lu Y, et al. Luteolin suppresses epithelial-mesenchymal transition and migration of triple-negative breast cancer cells by inhibiting YAP/TAZ activity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129(1): 110462-110471.

【收稿日期】 2024-05-21 【修回日期】 2024-07-30

【收稿日期】 2024-04-09 【修回日期】 2024-06-30

(上接 1060 页)