



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.021
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.021
China Journal of General Surgery, 2023, 32(10):1617-1623.

· 简要论著 ·

Ezrin/YAP 信号轴促进胃癌细胞增殖的作用研究

覃一晋, 单汉国, 陈茂良, 彭肃, 王春云, 阳乐彬

(南华大学附属第二医院 胃肠外科, 湖南 衡阳 421001)

摘要

背景与目的: 笔者前期研究发现埃兹蛋白 (Ezrin) 与 YAP 蛋白在胃癌组织中表达升高, 且与患者不良预后密切相关。因此, 本研究在胃癌细胞中进一步分析两者的关系与作用。

方法: 将胃癌细胞分别用 Ezrin 特异性 siRNA 序列 (si-Ezrin) 转染、YAP 激动剂 (HY-101299B 组) 处理、si-Ezrin 转染+HY-101299B 处理, 以转染无关 siRNA 序列的胃癌细胞为阴性对照。随后分别用 CCK-8 法及平板克隆实验检测细胞的增殖活力、Transwell 实验检测细胞的侵袭能力, 并用 qPCR 和 Western blot 检测各组细胞中 YAP 及其下游靶分子的 mRNA 及蛋白的表达。

结果: 与阴性对照组比较, 转染 si-Ezrin 的胃癌细胞的增殖能力明显减弱, 细胞中 YAP 及其下游分子 (Mst、WW45、Lats1、Lats2、TEAD) 的 mRNA 与蛋白水平表达明显下调, 而 HY-101299B 处理的胃癌细胞上述指标均呈反向变化 (均 $P < 0.05$); 转染 si-Ezrin 同时加 HY-101299B 处理, 两者的上述作用部分相互抵消。转染 si-Ezrin 与 HY-101299B 对胃癌的侵袭能力均无明显影响 (均 $P > 0.05$)。

结论: Ezrin 在胃癌中起了致癌因子的作用, 机制可能与其激活 YAP 通路促进胃癌细胞的增殖有关。

关键词

胃癌; FERM 结构域; YAP 信号蛋白质类; 细胞增殖

中图分类号: R735.2

根据全球癌症流行病学的数据^[1]统计, 2020 年胃癌在全世界所有癌症中发病率排名第五, 病死率排名第四。虽然在过去的几十年中, 胃癌的发病率和病死率已经大大下降, 但其总体存活率仍然很低^[2]。美国胃癌患者的 5 年生存率为 42.9%^[3], 而中国仅为 27.4%^[4]。胃癌的发病率呈现显著的性别和地域特征^[5-6]。男性的胃癌发病率为女性的两倍。东亚和东欧的发病率最高, 尤其是在蒙古、日本、韩国和中国^[7-8], 这可能与地区腌制食品的饮食习惯有很大关系^[9-10]。对于胃癌患者来说, 转移是最常见的死亡原因, 也是成功治疗的主要障碍^[11]。肿瘤细胞从原发部位向转移部位的扩散是一个复杂的多阶段过程, 可能包括细胞增殖和迁移、基底膜降解、侵袭和黏附^[12-13]。目前的临床方

法不能准确预测哪些患者将发生转移。为了开发预测、诊断和治疗胃癌转移的有效新策略, 必须确定控制转移的分子机制。国内外大量研究发现, 埃兹蛋白 (Ezrin) 在胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌和乳腺癌等多种肿瘤中高表达, 且与肿瘤的发生发展、侵袭转移和预后等密切相关^[13-15]。Ezrin 蛋白是 ERM 蛋白家族中首先被发现的成员, 其基因定位于人类染色体 6q25, 由 585 个氨基酸组成^[16]。Ezrin 的一个重要功能就是构成细胞表面复合物而参与细胞-细胞间和细胞-基质间的黏附。目前, 关于 Ezrin 在胃癌中生长和转移的研究尚不清楚。

YAP 蛋白又称为 Yes 相关蛋白, 是一种细胞内连接蛋白和转录辅助激活因子, 是 Hippo 信号通路下游的关键转录共激活因子之一, 若 Hippo 信号通路失活, 未被磷酸化的 YAP/TAZ 则转入细胞核, 与 TEAD 结合, 启动 Mst、WW45、Lats1、Lats2 等靶基因的转录。研究表明, YAP1 蛋白在细胞核高表达预示胃癌患者预后较差^[7], 课题组前期对 Ezrin 与 YAP 在胃癌组织中的表达水平进行了初步研究,

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (2020JJ4540)。

收稿日期: 2023-05-05; **修订日期:** 2023-08-28。

作者简介: 覃一晋, 南华大学附属第二医院硕士研究生, 主要从事胃肠肿瘤复发方面的研究。

通信作者: 单汉国, Email: 303847797@qq.com

发现 Ezrin 与 YAP 在胃癌组织中高表达, 两者表达水平正相关, 且都与肿瘤的发生发展和预后密切相关。因此, 在此基础上, 本研究进一步在胃癌细胞中分析 Ezrin 蛋白及 YAP 通路的关系及其功能, 为胃癌的机制研究提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 实验材料

人胃癌细胞株 MGC803 和 AGS 均购自 ATCC (美国模式菌种收集中心, USA); 常用的细胞培养试剂购自以色列 Biological Industries 公司; 转染试剂 Lipofectamine 2000 购自美国 Invitrogen 公司。YAP 激动剂 (HY-101299B) 购自美国 MCE 公司。鼠 ACTIN (货号: 23660-1-AP)、YAP 抗体 (货号: 13584-1-AP) 购自美国 Proteintech 公司; 兔 WW45 抗体 (货号: A18667) 购自美国 Abclona 公司; 兔 Ezrin (货号: AF6172)、Mst (货号: DF13152)、Lats1、Lats2 (货号: DF7517)、TEAD 抗体 (货号: DF3141) 购自美国 Affinity 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 所有细胞均用 10% 胎牛血清、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 链霉素和 100 U/mL 青霉素的 DMEM 培养, 置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱中培养。

1.2.2 细胞转染 细胞生长于对数生长期时, 用 0.25% 的胰蛋白酶消化细胞, 将细胞按照每孔 3×10^5 接种在 6 孔板中。常规培养 18 h 后 (细胞密度约为 70%), 按照 Lipofectamine 2000 说明书进行转染, 转染分组为: si-NC (转染 si-NC 的阴性对照序列)、si-Ezrin (转染 si-Ezrin 序列)。siRNA 由中洪分子实验室完成, 分别为 si-Ezrin#1: ACC AAT CAA TGT CCG AGT TAC C; si-Ezrin#2: GCC GAT AGT CTT TAC CAC CTG A; si-Ezrin#3: TAG CCC TGC GTA GCC AGT TA。细胞转染 24 h 后, 收获细胞提取蛋白或者消化细胞铺板进行下一步实验。

1.2.3 qRT-PCR 检测 收集样本, 加入 TRIzol 裂解液, 提取总 RNA。将 RNA 通过逆转录 HiFiScript cDNA 试剂盒合成 cDNA。利用荧光 PCR 仪进行荧光定量 PCR。反应体系如下: RNase Free dH_2O 9.5 μL 、cDNA 1 μL 、上游引物 1 μL 、下游引物 1 μL 、2 \times SYBR Green PCR Master Mix 12.5 μL 。反应步骤如下: 预变性 95 $^{\circ}\text{C}$, 10 min; 变性 95 $^{\circ}\text{C}$, 10 s; 退火 58 $^{\circ}\text{C}$, 30 s; 延伸 72 $^{\circ}\text{C}$, 30 s; 40 个循环。

引物由通用生物系统 (安徽) 有限公司合成, Ezrin 正向: ACC AAT CAA TGT CCG AGT TAC C, 反向: GCC GAT AGT CTT TAC CAC CTG A; YAP 正向: TAG CCC TGC GTA GCC AGT TA, 反向: TCA TGC TTA GTC CAC TGT CTG T; Mst 正向: ATC GCG TCC AGG TGC TTT C, 反向: GCC CGA TAG ACC TTG CCA A; WW45 正向: ATG CTG TCC CGA AAG AAA ACC, 反向: AGG CAT AAG ATT CCG AAG CAG A; Lats1 正向: AAT TTG GGA CGC ATC ATA AAG CC, 反向: TCG TCG AGG ATC TTG GTA ACT C; Lats2 正向: ACT TTT CCT GCC ACG ACT TAT TC, 反向: GAT GGC TGT TTT AAC CCC TCA; TEAD 正向: ATG GAA AGG ATG AGT GAC TCT GC, 反向: TCC CAC ATG GTG GAT AGA TAG C; 内参 GAPDH 正向: GGA GCG AGA TCC CTC CAA AAT, 反向: GGC TGT TGT CAT ACT TCT CAT GG。相对表达量根据 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算。

1.2.4 Western blot 检测 用 RIPA 试剂盒提取总蛋白, 使用 BCA protein assay kit 测定蛋白浓度。每个样品提取 40 μg 上样, 采用 10% 的 SDS-PAGE 进行凝胶电泳分离, 使用聚偏氟乙烯 (PVDF) 膜转膜后用含 5% 牛血清白蛋白 (BSA) 的 TBST 溶液室温封闭后, 分别滴加稀释的一抗 Ezrin、YAP、Mst、WW45、Lats1、Lats2 和 TEAD 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜, 添加对应的二抗室温下摇床孵育 1 h。使用 ECL 化学发光法使条带显影。在化学发光成像仪上进行条带曝光成像。

1.2.5 CCK-8 检测 待胃癌细胞生长到对数生长期, 将细胞消化下来, 每孔 2 000 个细胞铺于 96 孔板中。第 2 天去掉旧的培养基, 加入 100 μL 新的培养基和 10 μL CCK-8, 培养箱中处理 3 h, 用酶标仪检测 OD450 处的吸光值。此数据记为第 1 天的数据。剩余 96 孔板中的细胞按照分组加入 2.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的 HY-101299B, 继续培养 2、4 d 后检测 OD450 处的吸光值。

1.2.6 平板克隆实验 待胃癌细胞生长到对数生长期, 将细胞消化下来, 每孔 1 000 个细胞铺于 6 孔板中。待到第 2 天, 去掉旧的培养基, 按照分组加入 2.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的 HY-101299B, 继续培养 10 d。去掉培养基, 用预冷的 PBS 清洗 2 次, 用甲醇固定 15 min, PBS 清洗 2 次后, 用 1% 结晶紫染色 15 min, 吸去结晶紫, PBS 清洗 3 次, 平板晾干后拍照。用 image J 统计平板克隆的数目。

1.2.7 Transwell 检测 去除 Transwell 小室孔中的培养基,用棉签轻轻擦去小室内的细胞,加入 PBS 清洗 5 min,再加入 0.1% 结晶紫静置染色 1 h, PBS 清洗 3 次,平板晾干后拍照将小室倒置在载玻片上拍照。用 image J 统计细胞的数目。

1.3 统计学处理

应用 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Ezrin 沉默效果

相对于各自的空白对照组, si-Ezrin#1、si-Ezrin#2 和 si-Ezrin#3 转染后的 MGC803 细胞中 Ezrin 的 mRNA 水平下降约 33%、28% 和 18%,蛋白水平分别下降约 46%、37% 和 28%; AGS 细胞中 Ezrin 的 mRNA 水平下降约 36%、31% 和 25%,蛋白水平分别下降约 42%、31% 和 24%; 各自的阴性对照组 Ezrin 的 mRNA 与蛋白水平均无明显变化(均 $P>0.05$) (图 1)。根据以上结果,选择 si-Ezrin#3 进行后续实验。

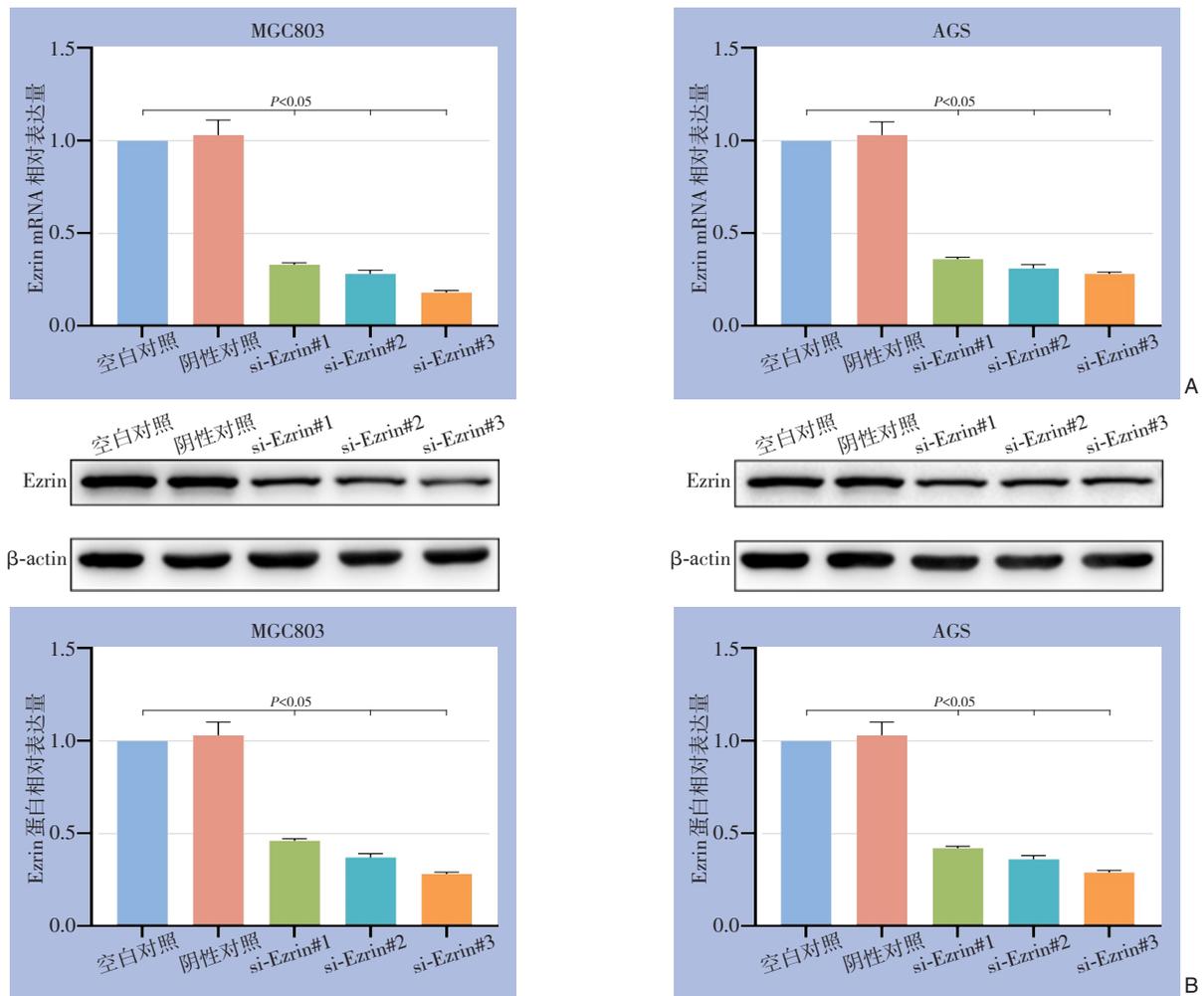


图 1 Ezrin 沉默效果验证 A: qPCR 验证; B: Western blot 验证

2.2 Ezrin 沉默与 YAP 激动剂对胃癌细胞增殖与迁移能力的影响

预实验结果显示, 2.5 μmol/L 的 HY-101299B 对 MGC803 和 AGS 细胞的激活作用最佳。CCK 结果显示; 相对于阴性对照组, si-Ezrin 组胃癌细胞增殖减慢, HY-101299B 组胃癌细胞增殖加快; 相对于 si-Ezrin 组, si-Ezrin+HY-101299B 组胃癌细胞增殖加

快(均 $P<0.05$) (图 2A)。平板克隆结果显示, 相对于阴性对照组, si-Ezrin 组胃癌细胞克隆数目减少, HY-101299B 组胃癌细胞克隆数目增多; 相对于 si-Ezrin 组, si-Ezrin+HY-101299B 组胃癌细胞克隆数目增多(均 $P<0.05$) (图 2B)。Transwell 结果显示: 各组胃癌细胞侵袭数目差异无统计学意义 ($P>0.05$) (图 2C)。

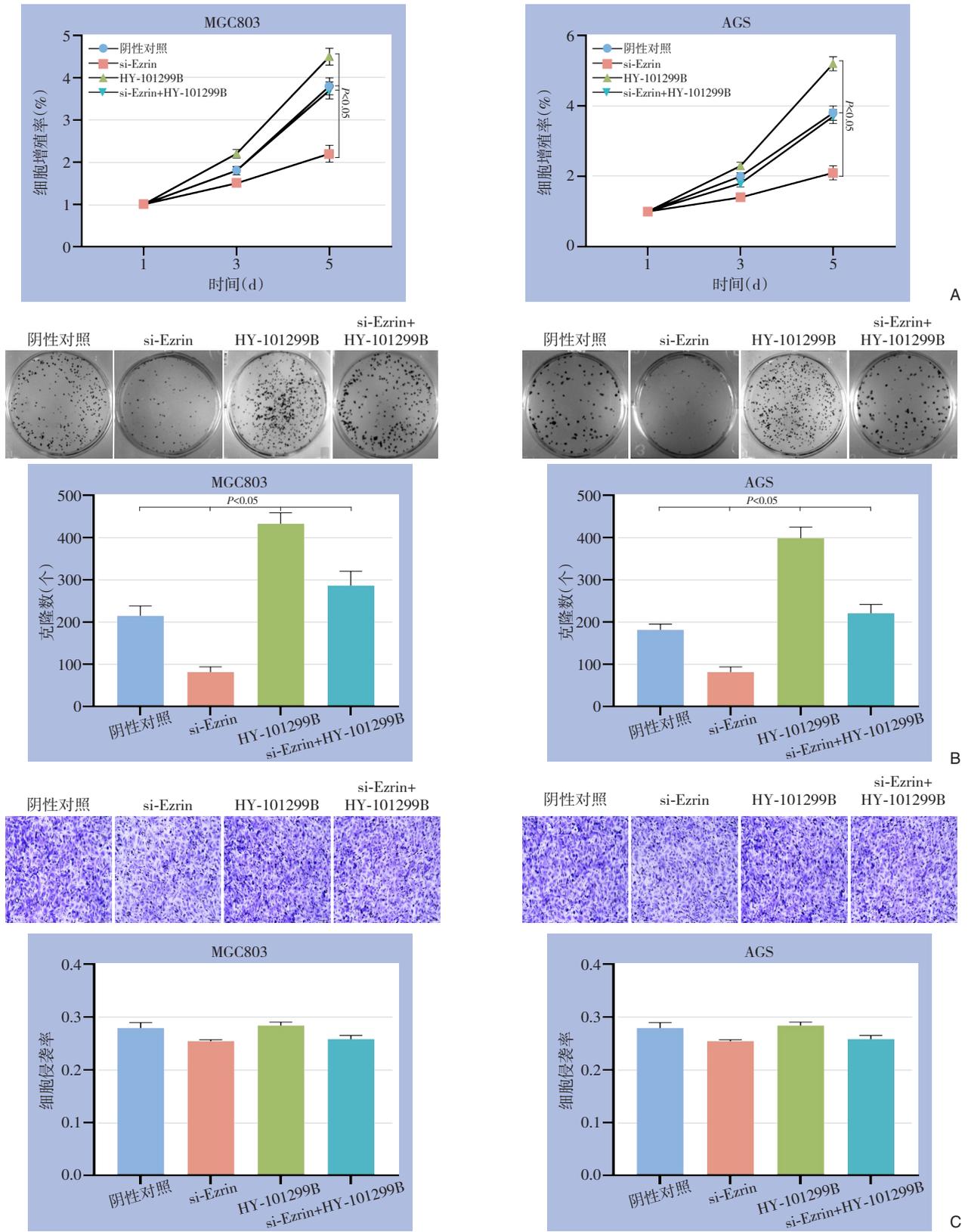


图2 Ezrin 沉默与 YAP 激动剂对胃癌细胞增殖与迁移能力的影响

A-B: CCK-8 和平板克隆实验检测细胞增殖能力;

C: Transwell 实验检测细胞的侵袭能力 (结晶紫染色×200)

2.3 沉默 Ezrin 对 YAP 及其下游相关基因的 mRNA 与蛋白的表达的影响

qPCR 结果显示, 相对于阴性对照组, si-Ezrin 组胃癌细胞中 YAP、Mst、WW45、Lats1、Lats2 和 TEAD 的 mRNA 水平表达下降, HY-101299B 组胃癌细胞中 YAP、Mst、WW45、Lats1、Lats2 和 TEAD 的 mRNA 水平表达升高; 相对 si-Ezrin 组, si-Ezrin+HY-101299B 组胃癌细胞中 YAP、Mst、WW45、Lats1、Lats2 和 TEAD 的 mRNA 水平表达升高

(均 $P<0.05$) (图 3A)。Western blot 结果显示, 相对于阴性对照组, si-Ezrin 组胃癌细胞中 YAP、Mst、WW45、Lats1、Lats2 和 TEAD 的蛋白水平表达下降, HY-101299B 组为癌细胞中 YAP、Mst、WW45、Lats1、Lats2 和 TEAD 的对蛋白水平表达升高; 相对 si-Ezrin 组, si-Ezrin+HY-101299B 组胃癌细胞中 YAP、Mst、WW45、Lats1、Lats2 和 TEAD 的蛋白水平表达升高 (均 $P<0.05$) (图 3B)。

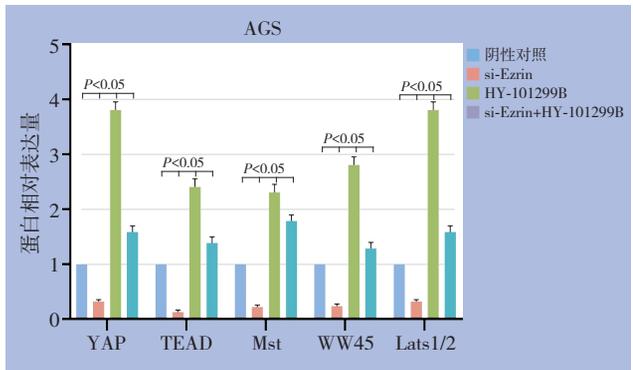
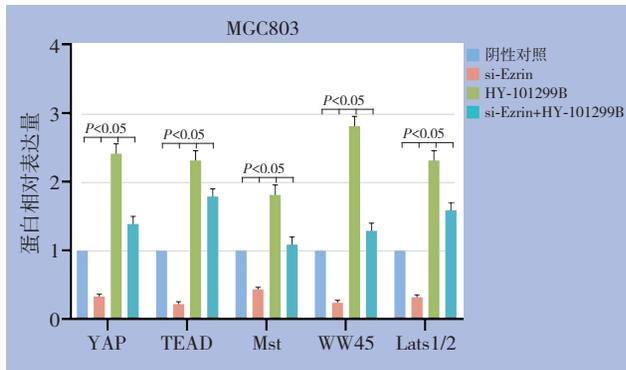
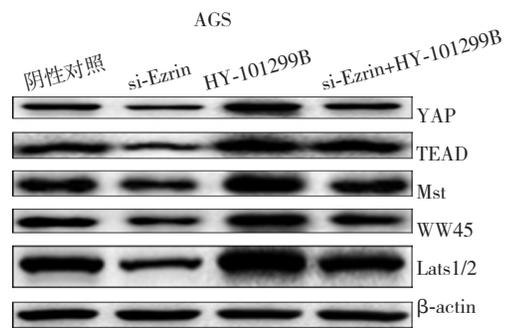
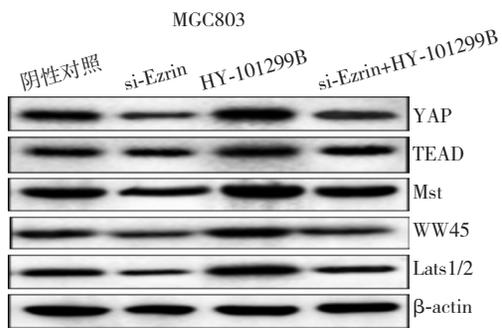
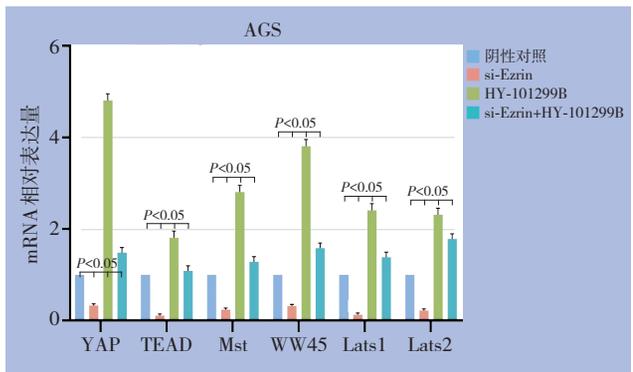
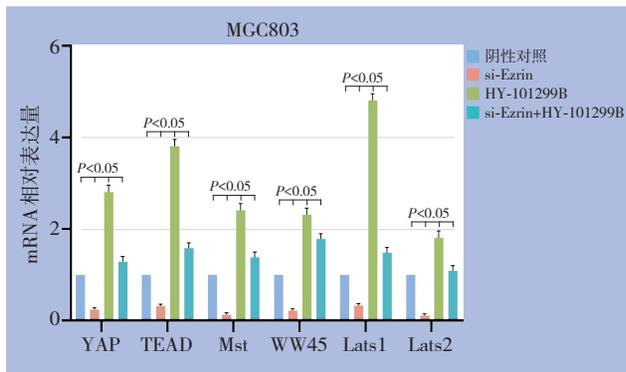


图 3 Ezrin 沉默与 YAP 激动剂对胃癌细胞中 YAP 及其下游分子表达的影响 A: qPCR 检测 YAP 及其下游相关分子的 mRNA 表达; B: Western blot 检测 YAP 及其下游相关分子的蛋白表达

3 讨论

在中国, 胃癌是最常见的消化道肿瘤, 且每年发病率呈不断上升趋势^[17]。由于肿瘤本身的侵袭与淋巴结转移以及术后的复发转移现象, 给常

规治疗带来了极大的困难, 并直接导致了胃癌患者整体的不良预后和较高病死率^[18]。因此, 深入研究胃癌侵袭、转移的机制, 对于筛选新的胃癌诊断和治疗的靶分子, 提高胃癌诊疗效果具有十分重要的临床意义。

肿瘤细胞获得侵袭性、从原发灶脱离是肿瘤转移侵袭的关键,这个过程是通过上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)实现的。EMT是指具有上皮表型的细胞由于极性消失、细胞间连接丢失、细胞骨架重排从而表现出间质细胞样特征的生理病理学过程^[19]。EMT与肿瘤发生发展具有密切关系,调节多种肿瘤细胞特性,如抗衰老和死亡、耐药、免疫逃避、干细胞特性的获得与维持、肿瘤相关性炎症和免疫抑制等^[20]。Ezrin为细胞骨架连接蛋白,参与细胞黏附、生长、分化等的调节^[21-22]。Ezrin蛋白是ERM蛋白家族中首先被发现的成员。研究^[23]发现,Ezrin对主要通过胞内E-cadherin累积的方式,激活的Ezrin使E-cadherin在细胞内聚集而细胞表面E-cadherin减少,使得依赖后者形成的细胞与细胞间连接破坏,在肿瘤细胞脱离原发灶中发挥作用。研究^[24]表明,Ezrin蛋白高表达时,肿瘤细胞的侵袭转移能力增强;反之,其表达水平较低时,肿瘤的侵袭转移能力亦较弱。笔者前期研究发现,Ezrin蛋白在胃癌组织中表达水平明显高于癌旁组织,并与肿瘤的发生发展密切相关。该结果表明,Ezrin是胃癌中的一个明确的癌基因。本研究胃癌细胞中进一步观察发现,沉默Ezrin后胃癌细胞的增殖发生显著降低,然而,胃癌细胞的侵袭能力没有显著变化,推测在细胞水平沉默Ezrin不影响胃癌细胞的迁移,可能与胃的特殊酸性环境相关。后续研究将在此方面进一步探讨。

Hippo信号通路是一个高度保守的控制生长的信号通路,在胚胎发育、组织分化、细胞增殖、凋亡、自噬、耐药、干细胞形成、转移、EMT及血管新生等方面发挥关键作用^[25-27]。大多数Hippo通路分子组成高度保守,包括Mst、WW45、Mob、Lats、YAP和TEAD^[28]。YAP1蛋白细胞核高表达预示胃癌患者预后较差,并且YAP1在早期胃癌和肠型胃癌中表达较高,是肠型胃癌患者预后不良的独立因素^[29-30]。

本研究显示,将胃癌细胞中的Ezrin敲低后,胃癌细胞的增殖减慢的同时YAP及其下游相关分子(Mst、WW45、Lats1、Lats2和TEAD)的表达显著降低。重新激活YAP后,沉默Ezrin导致的增殖抑制作用消失。综上所述,Ezrin是胃癌中的致癌因子,且其发挥作用是通过YAP信号通路实现的。本研究通过分析了Ezrin蛋白与YAP的交互作用在胃

癌发生发展中的作用、机制和临床意义,为胃癌靶向治疗提供新的靶标,以期进一步提高胃癌的疗效。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:单汉国负责实验设计、实验指导、审核和修改论文,覃一晋负责文献查阅、实验实施及论文撰写,陈茂良负责实验实施、数据的收集和统计学分析,王春云、阳乐彬负责技术、材料支持,彭肃负责指导实验、审核和修改论文。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] Zhang GY, Song JJ, Feng ZF, et al. Artificial intelligence applicated in gastric cancer: a bibliometric and visual analysis via CiteSpace[J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 1075974. doi: 10.3389/fonc.2022.1075974.
- [3] Li YM, Feng AZ, Zheng S, et al. Recent estimates and predictions of 5-year survival in patients with gastric cancer: a model-based period analysis[J]. *Cancer Control*, 2022, 29: 10732748221099227. doi: 10.1177/10732748221099227.
- [4] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. doi: 10.3322/caac.21338.
- [5] Roşu MC, Mihnea PD, Ardelean A, et al. Clinical significance of tumor necrosis factor-alpha and carcinoembryonic antigen in gastric cancer[J]. *J Med Life*, 2022, 15(1):4-6. doi: 10.25122/jml-2020-0098.
- [6] Liu WG, Wu LX, Zhang M, et al. Effects of general anesthesia with combined epidural anesthesia on inflammatory response in patients with early-stage gastric cancer undergoing tumor resection[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1):35-40. doi: 10.3892/etm.2018.6898.
- [7] Yu ST, Zhang YQ, Li Q, et al. CLDN6 promotes tumor progression through the YAP1-snail1 axis in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12):949. doi: 10.1038/s41419-019-2168-y.
- [8] Xin L, Zhang HT, Yang WF, et al. Evaluation of METase-pemetrexed-loaded PEG-PLGA nanoparticles modified with anti-CD133-scFV for treatment of gastric carcinoma[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(1):BSR20171001. doi: 10.1042/BSR20171001.
- [9] Wu XD, Bie QL, Zhang B, et al. Wnt10B is critical for the progression of gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4231-4237. doi: 10.3892/ol.2017.5992.

- [10] Gong XY, Zhang H. Diagnostic and prognostic values of anti-helicobacter pylori antibody combined with serum CA724, CA19-9, and CEA for young patients with early gastric cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(7):e23268. doi: 10.1002/jcla.23268.
- [11] Ito K, Kitajima Y, Kai K, et al. Matrix metalloproteinase-1 expression is regulated by HIF-1-dependent and epigenetic mechanisms and serves a tumor-suppressive role in gastric cancer progression[J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(6): 102. doi: 10.3892/ijo.2021.5282.
- [12] Xiong JB, Li ZR, Zhang Y, et al. PRL-3 promotes the peritoneal metastasis of gastric cancer through the PI3K/Akt signaling pathway by regulating PTEN[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4): 1819–1828. doi: 10.3892/or.2016.5030.
- [13] Köbel M, Gradhand E, Zeng K, et al. Ezrin promotes ovarian carcinoma cell invasion and its retained expression predicts poor prognosis in ovarian carcinoma[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2006, 25(2):121–130. doi: 10.1097/01.pgp.0000185410.39050.ac.
- [14] Piao JJ, Liu SS, Xu YJ, et al. Ezrin protein overexpression predicts the poor prognosis of pancreatic ductal adenocarcinomas[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(1):1–6. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.11.003.
- [15] Ghaffari A, Hoskin V, Szeto A, et al. Erratum to: “a novel role for ezrin in breast cancer angio/lymphangiogenesis” [J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17(1):9. doi: 10.1186/s13058-014-0511-x.
- [16] Smith WJ, Nassar N, Bretscher A, et al. Structure of the active N-terminal domain of Ezrin. Conformational and mobility changes identify keystone interactions[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(7):4949–4956. doi: 10.1074/jbc.M210601200.
- [17] Hu P, Wang W, He CY. Fibrinogen-to-lymphocyte ratio was an independent predictor of lymph node metastasis in patients with clinically node-negative advanced-stage gastric cancer[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16:1345–1354. doi: 10.2147/ijgm.s407833.
- [18] Da W, Zhang J, Zhang R, et al. Curcumin inhibits the lymphangiogenesis of gastric cancer cells by inhibition of HMGB1/VEGF-D signaling[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 2058738419861600. doi: 10.1177/2058738419861600.
- [19] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6):1420–1428. doi: 10.1172/JCI39104.
- [20] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. *Cell*, 2009, 139(5):871–890. doi:10.1016/j.cell.2009.11.007.
- [21] Tsai FC, Bertin A, Bousquet H, et al. Ezrin enrichment on curved membranes requires a specific conformation or interaction with a curvature-sensitive partner[J]. *Elife*, 2018, 7:e37262. doi: 10.7554/eLife.37262.
- [22] Tiwari N, Gheldof A, Tatari M, et al. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(3):194–207. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.02.013.
- [23] Li L, Wang YY, Zhao ZS, et al. Ezrin is associated with gastric cancer progression and prognosis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2011, 17(4): 909–915. doi: 10.1007/s12253-011-9402-y.
- [24] Bretscher A, Edwards K, Fehon RG. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(8): 586–599. doi: 10.1038/nrm882.
- [25] Lin ZQ, Guo HD, Cao Y, et al. Acetylation of VGLL4 regulates hippo-YAP signaling and postnatal cardiac growth[J]. *Dev Cell*, 2016, 39(4):466–479. doi: 10.1016/j.devcel.2016.09.005.
- [26] Jiang R, Wang JH, Liang J, et al. HIPPO signaling-related signature for predicting prognosis and therapeutic response in gastric cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1096055. doi: 10.3389/fphar.2022.1096055.
- [27] Choi HS, Kim JH, Kim SL, et al. Disruption of the NF- κ B/IL-8 signaling axis by sulconazole inhibits human breast cancer stem cell formation[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1007. doi: 10.3390/cells8091007.
- [28] Zheng TS, Wang JB, Jiang HC, et al. Hippo signaling in oval cells and hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2011, 302(2):91–99. doi: 10.1016/j.canlet.2010.12.008.
- [29] 肖磊, 黄昌浩, 袁伟杰, 等. 胃癌组织 YAP1、E-cadherin、N-cadherin 表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(4): 442–448. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.009.
- Xiao L, Huang CH, Yuan WJ, et al. Expressions of YAP1, E-cadherin and N-cadherin in gastric cancer tissue and their clinical significance[J]. *China Journal of General Surgery*, 2018, 27(4):442–448. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.009.
- [30] Kang W, Tong JH, Chan AW, et al. Yes-associated protein 1 exhibits oncogenic property in gastric cancer and its nuclear accumulation associates with poor prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8):2130–2139. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2467.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:覃一晋,单汉国,陈茂良,等. Ezrin/YAP 信号轴促进胃癌细胞增殖的作用研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(10): 1617–1623. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.021

Cite this article as: Qin YJ, Shan HG, Chen ML, et al. Role of Ezrin/YAP signaling axis in promoting gastric cancer cell proliferation[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(10):1617–1623. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.021