

基于 Hippo 信号通路探讨中医药治疗肝癌的研究进展

胡洋, 胡素芹*, 曾朔, 罗磊, 李明彦, 张勤生*

(河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450002)

[摘要] 肝癌作为在全球范围内发病率和死亡率均位居前列的恶性消化道肿瘤,近年来,其发病率与死亡率持续攀升。尽管现代医学治疗手段在病情控制方面取得了一定成效,但由于早期诊断率低、不良反应明显及耐药普遍等问题,致使肝癌治疗难度居高不下。在此背景下,探索更为高效、安全的治疗策略显得尤为迫切。Hippo 级联信号通路在肝癌细胞的增殖、分化、凋亡和侵袭等过程中发挥着关键调控作用,广泛参与肝癌的发生发展,是抗肝癌治疗研究的重要靶点。中医药能通过多途径、多机制、多通路发挥抗肝癌作用,在预防肝癌术后复发转移、减轻放化疗不良反应、提升生活质量等方面效果显著,已成为肝癌综合治疗的关键组成部分。研究证实,黄酮类、生物碱类、萜类、多酚类、皂苷类、醌类等中药活性成分,以及复方斑蝥胶囊、二术解毒汤、片仔癀、正肝方等复方可有效调控 Hippo 信号通路,通过诱导肝癌细胞自噬与凋亡、改善巨噬细胞极化、阻断上皮间质转化进程、抑制糖酵解代谢、促进免疫细胞活化、逆转肿瘤耐药性、阻滞细胞周期进程等多种机制,发挥显著的抗肝癌作用。笔者以“肝癌”“Hippo”“信号通路”“中医药”等为主要关键词,检索公共医学文献数据库(PubMed)、中国知网(CNKI)、维普等多种文献数据库,聚焦近5年中医药调控 Hippo 信号通路治疗肝癌的作用机制展开论述与分析,期望能为临床抗肝癌新药的研发提供思路与参考。

[关键词] Hippo; 信号通路; 中医药; 肝癌; 研究进展

[中图分类号] R273;R287;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)19-0315-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251527

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250704.1330.006>

[网络出版日期] 2025-07-04 14:14:24 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Traditional Chinese Medicine Treatment of Liver Cancer Based on Hippo Signaling Pathway: A Review

HU Yang, HU Suqin*, ZENG Shuo, LUO Lei, LI Mingyan, ZHANG Qinsheng*

(The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] Liver cancer, as a malignant digestive tract tumor with high incidence and mortality rates globally, has witnessed continuous increases in both incidence and mortality in recent years. Although modern medical treatment methods have achieved certain results in disease control, the treatment of liver cancer remains challenging due to the low early diagnosis rate, obvious toxic and side effects, and widespread drug resistance. Against this backdrop, exploring more efficient and safer treatment strategies is of utmost urgency. The Hippo cascade signaling pathway plays a crucial regulatory role in processes such as the proliferation, differentiation, apoptosis, and invasion of liver cancer cells. It is extensively involved in the occurrence and development of liver cancer, serving as an important target for anti-liver cancer treatment research. Traditional Chinese medicine (TCM) can exert anti-liver cancer effects through multiple approaches, mechanisms, and pathways. It has shown remarkable efficacy in preventing postoperative recurrence and metastasis of liver cancer, reducing adverse reactions of radiotherapy and chemotherapy, and improving the quality of life, thus becoming a key component of comprehensive liver cancer treatment. Studies

[收稿日期] 2025-04-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82305074);国家中医药管理局中国中医药科技发展中心联合研究项目(CXZH202304);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药学科领军人才项目(豫卫中医函[2021]08号);河南省重点研发与推广专项(科技攻关)支持项目(222102310240);河南省中医药科学研究专项(2023ZY2074)

[第一作者] 胡洋,在读硕士,住院医师,从事消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗研究,E-mail:2528856234@qq.com

[通信作者] *张勤生,博士,主任医师,从事消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗研究,E-mail:ZhangQS0725@163.com;

*胡素芹,博士,主治医师,从事消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗研究,E-mail:18568228052@163.com

have confirmed that the TCM active components including flavonoids, alkaloids, terpenoids, polyphenols, saponins, and quinones, as well as the TCM compound prescriptions such as compound Banmao capsules, Erzhu Jiedu decoction, Pianzaihuang, and Zhenggan prescription, can effectively regulate the Hippo signaling pathway. They exert significant anti-liver cancer effects through multiple mechanisms, such as inducing autophagy and apoptosis of liver cancer cells, improving macrophage polarization, blocking epithelial-mesenchymal transition, inhibiting glycolytic metabolism, promoting immune cell activation, reversing tumor drug resistance, and arresting the cell cycle. This study used "liver cancer" "Hippo" "signaling pathway" and "traditional Chinese medicine" as the main keywords to search multiple literature databases, including PubMed, CNKI, and VIP. By discussing and analyzing the mechanisms of TCM in regulating the Hippo signaling pathway for the treatment of liver cancer in the past five years, this paper aims to provide ideas and references for the research and development of new anti-liver cancer drugs in clinical practice.

[Keywords] Hippo; signal pathway; traditional Chinese medicine; liver cancer; research progress

肝癌是全球第6大常见癌症与第4大癌症致死原因,我国作为肝癌高发地区,近20年来发病率和死亡率呈持续上升趋势,已在国内所有癌症中分别位居第4位与第2位,防控形势严峻^[1-2]。目前肝癌临床治疗手段主要包括手术、放疗、化疗、靶向和免疫治疗等方式,然而由于发病隐匿,多数患者确诊时已属晚期,错失手术治疗的最佳时机,而放疗、化疗、靶向及免疫治疗等其他手段,虽能在一定程度上延缓病情恶化,却存在特异性欠佳、不良反应明显、药物耐药性频发等弊端,抗肝癌治疗的整体成效与理想目标存在较大差距^[3-4]。因此,探寻一种兼具安全性与有效性的肝癌治疗策略至关重要。

中医是具有数千年历史的传统医学体系,凭借辨证论治和整体观念的核心理念,在恶性肿瘤防治中占据重要地位。肝癌在中医属于“肝积”“鼓胀”“癥瘕”等范畴,病机为邪毒内侵、饮食劳倦等损耗人体正气,导致气滞、血瘀、痰湿、热毒等病理产物相互搏结,日久形成癌积,病位在肝,并与脾肾密切相关^[5]。基于此,中医肝癌治则包括健脾益气、温阳行气、活血化瘀、解毒化湿和清热散结等^[6]。近年来,大量研究表明中医药在肝癌治疗中独具优势,能有效延缓肝癌病情进展,提高患者生活质量,同时在优化预后方面发挥积极作用^[7]。Hippo信号通路主导着发育、细胞增殖、干细胞功能、组织再生、机体内环境稳态等生理进程,其功能失调可导致肿瘤细胞侵袭性增强、癌症进展加速及治疗抵抗性形成,进而推动肿瘤恶性演进^[8]。研究表明,Hippo信号通路深度参与肝癌的起始、侵袭及转移等病理过程,靶向其核心激酶级联反应已成为抗肝癌机制研究的关键方向,对攻克肝癌意义重大^[9]。目前,已有研究证实多种中药活性成分及复方可靶向干预Hippo信号通路,在抗肝癌方面效果显著。基于此,本文对当前中医药调控Hippo信号通路来发挥肝癌防治功效的作用机制进行梳理和系统性综述,以期对肝癌的中医药治疗研究及临床转化提供参考。

1 Hippo信号通路概述

Hippo信号通路是从黑腹果蝇到哺乳动物高度保守的信号级联通路,其上游核心级联激酶链包含神经纤维瘤病2型(NF2)、ste20样蛋白激酶1/2(MST1/2)、大肿瘤抑制激酶1/2(LATS1/2)、Salvador同源物1(SAV1)和MOB激酶激活因子1A/B(MOB1A/B),下游效应分子则主要由Yes相关蛋白(YAP)及具有突触后致密蛋白-95/果蝇大型肿瘤抑制蛋

白/闭锁小带-1(PDZ)结合基序的转录共激活因子(TAZ)组成^[10]。当Hippo信号通路激活时,NF2将LATS1/2募集至细胞膜,随后MST1/2与SAV1形成复合物并磷酸化激活LATS1/2,活化的LATS1/2与MOB1结合,进而对下游的YAP1及TAZ进行磷酸化,导致其与14-3-3蛋白结合而滞留于细胞质,并最终经蛋白酶体途径降解,实现对YAP和TAZ活性的负调控;相反,当Hippo信号通路失活时,去磷酸化的YAP及TAZ获得核转位能力,并在核中与退化样蛋白4(VGLL4)形成竞争性结合关系,优先与转录增强因子TEF家族成员(TEAD)1~4作用,诱导结缔组织生长因子(CTGF)、富半胱氨酸蛋白61(CYR61)等靶基因转录,直接调控细胞增殖、存活及迁移等过程,进而影响肿瘤发生发展^[11-12]。基于上述调控机制,Hippo信号通路在维持组织稳态和肿瘤生物学进程中发挥着重要作用。然而,免疫组化分析表明,Hippo信号通路在肝癌等多种恶性肿瘤中呈现普遍失活状态^[13]。作为Hippo通路中的主要下游效应子,YAP被认为具有致癌特性,临床统计显示,超过60%肝癌患者存在YAP核定位阳性等活化特征^[14]。进一步研究发现,YAP的异常激活与肝癌的发生、侵袭与转移具有显著相关性,而敲除YAP可有效阻遏肝癌恶性进程^[15]。鉴于YAP异常活化与肝癌进展密切相关,因此靶向激活Hippo通路是极具潜力的肝癌治疗策略,通过调控Hippo通路抑制YAP的异常核转位和转录活性,可有效阻断肿瘤细胞恶性增殖和侵袭转移,为肝癌治疗提供新的突破方向^[16]。

2 Hippo信号通路在肝癌中的作用机制

2.1 调控肝癌细胞自噬 自噬是一种II型细胞程序性死亡形式,能通过溶酶体途径对受损细胞器、错误折叠的蛋白质等细胞物质进行降解,在维持细胞内环境稳态方面发挥关键作用^[17]。Hippo级联信号通路与细胞自噬存在密切交互作用,显著影响肿瘤发生与进展^[18]。XU等^[19]研究发现通过抑制Hippo信号通路,能增强哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)自噬抑制信号转导,导致肺腺癌细胞自噬活性降低,提高其增殖生长率。与此相反,激活Hippo信号通路可有效上调自噬相关基因(ATG)、苺氯素-1(Beclin-1)、微管相关蛋白1A/1B轻链3(LC3)等表达,下调整合素1(p62)表达,从而诱导肿瘤细胞自噬以发挥抗肝癌效应^[20]。周玮^[21]研究发现MOB2干扰表达可以提高磷酸化(p)-MOB1、p-LATS1、p-YAP、p-TAZ表达,降低YAP、TAZ表达,激活Hippo信号通

路,上调UNC-51样激酶1(ULK1)、LC3B II表达,降低p62表达,诱导人肝癌细胞系SMMC-7721细胞自噬,抑制其增殖和侵袭。因此,激活Hippo信号通路可通过调控相关基因的转录表达,显著推动肿瘤细胞自噬进程,在抑制肝癌进展方面具有突出的实践价值。

2.2 调控肝癌细胞凋亡 细胞凋亡作为细胞程序性死亡形式,主要分为死亡受体介导的外源性途径和线粒体、内质网介导的内源性途径,二者最终均通过激活胱天蛋白酶(Caspase)级联反应来诱导细胞凋亡^[22]。Hippo信号通路在维持肿瘤细胞增殖与凋亡平衡中具有关键作用,其失调可导致促进细胞异常增殖,并增强凋亡抑制,最终促进肿瘤的发生与进展^[23]。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)是一种抗凋亡基因,研究证实,YAP与Bcl-2表达在多种类型的癌细胞系中呈显著正相关,敲低YAP会下调Bcl-2表达,进而激活Caspase通路以诱导肿瘤细胞凋亡^[24-25]。SHAN等^[26]研究发现槐耳能通过提高LATS1、LATS2表达来促进YAP磷酸化,以降低YAP表达,激活Hippo信号通路,同时下调Bcl-2表达,上调Bcl-2相关X蛋白(Bax)、切割型(cleaved)Caspase表达,诱导人肝癌细胞系BEL-7404细胞凋亡,最终抑制其增殖和侵袭。鉴于此,激活Hippo信号通路可阻断肿瘤细胞抗凋亡信号传导,是诱导肝癌细胞凋亡的重要潜在手段。

2.3 调控肿瘤相关巨噬细胞 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)作为肿瘤微环境中最丰富的免疫细胞之一,可极化为抗肿瘤的M1型和促肿瘤的M2型,因此,靶向调控TAM的M1/M2极化进程是遏制肝癌发展的重要策略^[27]。Hippo信号通路具有M1/M2巨噬细胞表型转换紧密相关,尤其是其核心效应分子YAP在极化过程中发挥着关键作用^[28]。研究表明,通过提高YAP表达以抑制Hippo信号通路,可增加M2标志物分化簇163(CD163)、CD206表达,降低M1标志物主要组织相容性复合体II类分子(MHC II)、CD23表达,进而促进M2-TAM极化^[29]。相反,通过降低YAP表达水平来激活Hippo信号通路,可显著抑制M2-TAM趋化和浸润,阻止肝癌进展^[30]。ZHAO等^[31]研究发现敲除神经突生长抑制因子B(Nogo-B)可以降低YAP和TAZ表达,激活Hippo信号通路,下调CD163、CD206表达,从而抑制M2-TAM极化,阻止肝癌进展。由此可见,靶向干预Hippo信号通路在改善TAM的M1/M2表型比例方面展现出显著潜在价值,有望成为肿瘤微环境调控的关键策略。

2.4 调控肝癌上皮间质转化 上皮间充质转化(EMT)是上皮细胞通过失去上皮特性并获得间充质特性以增强运动能力的过程,其异常激活显著促进了肿瘤细胞的迁移、侵袭及治疗抵抗,是癌症进展的关键驱动因素^[32]。近年来,Hippo信号通路具有EMT过程的调控关联在肿瘤研究领域备受关注,特别是在肝癌的发生发展机制中发挥重要作用^[33]。机制研究证实,YAP能通过上调N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形纤维蛋白(Vimentin)、蜗牛同源蛋白(Snail)等间充质标志物的表达,同时下调上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)等上皮标志物的表达,从而促进肿瘤细胞发生EMT,反之,通过敲低YAP则能有效逆转EMT进程^[34-35]。PDZ和LIM结构域蛋白1

(PDLIM1)低表达与肝癌细胞的迁移能力呈显著正相关,HUANG等^[36]研究发现PDLIM1过表达可通过增强LAST1、YAP的磷酸化,降低YAP的表达,激活Hippo信号通路,上调E-cadherin表达,下调Vimentin表达,进而阻止人肝癌细胞系Hep3B细胞EMT进展。由此可见,Hippo信号通路的激活可通过阻断细胞EMT有效干预肿瘤进程,是肝癌治疗的关键靶点。

2.5 调控肝癌细胞糖酵解 肿瘤细胞为满足其快速增殖的能量需求,即使在氧供充足时,仍倾向于通过糖酵解途径将葡萄糖转化为乳酸,这一现象被称为“瓦博格效应”,近年来,诸多研究成果显示糖酵解代谢重编程在肝癌进展中具有重要作用,是关键的促癌因素^[37]。Hippo信号通路是肿瘤细胞糖酵解进程中的重要调控节点,其功能失调可显著增强肝癌细胞糖酵解活性,驱动肿瘤恶性进展^[38]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是启动细胞糖酵解的关键因子,研究发现,Hippo信号通路核心效应因子YAP与其呈显著正相关,且YAP可通过诱导HIF-1 α 依赖性有氧糖酵解,推动肝癌的起始与发展^[39]。ZHANG等^[40]研究发现通过敲低YAP以激活Hippo信号通路,能降低HIF-1 α 稳定性及抑制其介导的葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)转录,减少葡萄糖摄取及乳酸生成,有效抑制肝癌细胞糖酵解。鉴于以上研究,Hippo信号通路是肿瘤细胞糖酵解调控的有效机制,靶向该通路干预YAP的表达水平对于重塑肝癌细胞异常糖酵解代谢模式具有重要意义。

2.6 调控免疫细胞活化 T细胞作为适应性免疫的核心效应细胞,在肿瘤免疫应答中发挥关键作用,其中CD8⁺T细胞具有强大的抗肿瘤活性,其功能状态与浸润水平已被证实与多种肿瘤预后正相关^[41]。研究发现,肝癌患者肿瘤组织中分化簇8阳性(CD8⁺)肿瘤浸润淋巴细胞的高水平与其更优的总生存期及无病生存期密切相关^[42]。Hippo信号通路在T细胞活化、分化及功能维持中发挥核心作用,研究发现其下游效应子YAP为T细胞肿瘤浸润的负调节因子,敲除YAP可上调CD3、CD28、CD80、CD86等T细胞活化关键分子表达,从而显著促进CD8⁺T细胞活化,提高其肿瘤浸润能力及抗肿瘤作用^[43-44]。KONG等^[45]研究发现他达拉非联合溴结构域和超末端结构域(BET)抑制剂JQ-1能增强MST、LATS、YAP、TAZ磷酸化,降低YAP、TAZ表达,激活Hippo信号通路,增加活化的CD8⁺T细胞表达,显著增强抗肿瘤免疫功能,从而发挥抗肝癌作用。基于上述研究结果,调控Hippo级联信号通路以降低YAP表达是优化抗肿瘤免疫应答的重要干预方向,为提升肝癌治疗效果提供了新的关键切入点。

2.7 调控肝癌细胞耐药 肿瘤耐药是抗肿瘤疗效受限的关键原因,其形成机制包括药物摄取减少、外排增加、靶点结合能力下降及细胞凋亡抑制增强等^[46]。当前,Hippo信号通路具有肿瘤多药耐药之间的关联已在多种肿瘤的研究中受到广泛关注,多项研究表明在对索拉非尼耐药的肝癌细胞中,YAP的磷酸化受到抑制,同时其核内积累显著增加,这提示调控Hippo级联信号通路是改善肝癌索拉非尼耐药的潜在靶点^[47-48]。含三方基序(TRIM)蛋白21表达升高与肝癌进展

相关,SHU等^[49]研究发现含三方基序蛋白21(TRIM21)敲低可上调MST1、p-LATS1、p-YAP表达,降低YAP表达,激活Hippo信号通路,进而有效减弱肝癌细胞对索拉非尼的耐药性,显著增强其对Huh7细胞增殖及迁移的抑制作用。此外,研究还发现Hippo信号通路与顺铂化疗敏感性存在相关性,通过敲低YAP表达来提高Hippo信号通路活性,可显著逆转肝癌细胞顺铂耐药性,增强治疗效果^[50]。综上,Hippo信号通路在肝癌细胞耐药机制中发挥关键作用,通过靶向调控该通路以逆转肿瘤耐药性具有可观的应用前景。

2.8 阻滞肝癌细胞周期 细胞周期调控紊乱是驱动恶性肿瘤细胞异常增殖的核心因素,在肝癌的病理进程中扮演着关键角色,目前靶向其调控因子及信号通路的治疗策略已成为肿瘤治疗领域的重要研究方向^[51]。Hippo信号通路是构成细胞周期进程调控的关键网络节点,其活性变化与肿瘤细胞周期阻滞密切相关^[52]。研究表明,与正常组织比较,Hippo信号通路在癌症组织中常呈抑制状态,这促使肿瘤细胞在高密度条件下逃避周期阻滞并持续增殖^[53]。进一步探究发现,YAP与周期细胞依赖性激酶(CDK)的抑制因子细胞周期蛋白依赖性激酶相互作用蛋白1(p21CIP1)/野生型p53激活片段1(WAF1)具有显著相关性,通过增强YAP的磷酸化水平以降低其表达,激活Hippo级联信号转导,可显著上调p21表达,诱导肿瘤细胞周期阻滞^[54]。ZHAO等^[55]研究发现长链脂酰辅酶A脱氢酶(ACADL)可提高p-YAP表达,降低YAP、CTGF、CYR61表达,激活Hippo信号通路,同时上调p21表达,下调细胞周期素B₁(Cyclin B₁)、细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)、细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)表达,进而将肝癌细胞周期阻滞在G₁期。因此,靶向干预Hippo通路在诱导肝癌细胞周期阻滞方面潜力巨大。Hippo信号通路调控肝癌的作用机制可见图1。

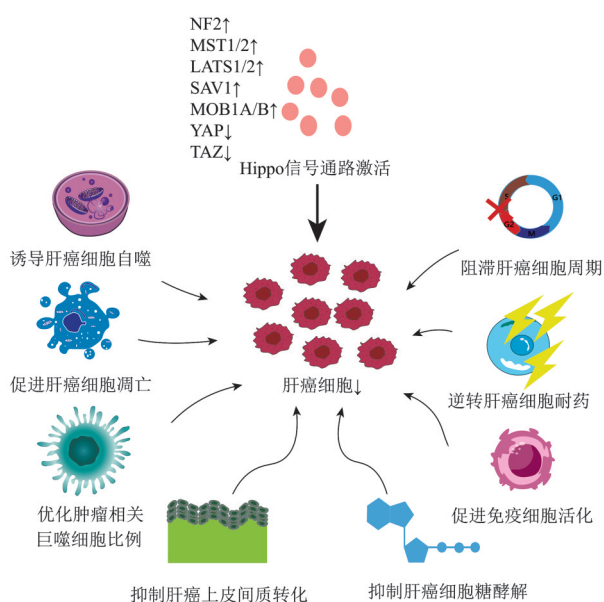


图1 Hippo信号通路调控肝癌的作用机制

Fig. 1 Mechanism by which Hippo signaling pathway regulates liver cancer

3 中医药调控Hippo信号通路治疗肝癌的作用

3.1 中药活性成分

3.1.1 黄酮类 中药黄酮类成分广泛存在于多种抗肝癌常用中药中,通过诱导肿瘤细胞自噬与凋亡、抑制血管生成和阻滞细胞周期等机制,显著抑制肝癌发展进程^[56]。芹菜素、汉黄芩素、石吊兰素、杨梅素等可靶向激活Hippo信号级联通路,进而诱导细胞自噬与凋亡、遏制上皮间质转化、增强免疫细胞表达及阻滞细胞周期进展,并显著提高肝癌细胞化疗敏感性,最终发挥显著的抗肝癌效应。

芹菜素是一种来源于芹菜的天然黄酮类化合物,ZENG等^[57]研究发现其可通过下调YAP、CTGF、CYR61表达,激活Hippo/YAP信号通路,并上调LC3B II/I及ULK1表达,降低p62表达,诱导SMMC-7721、人肝癌细胞系SK-HEP1细胞自噬。汉黄芩素是从中药黄芩的根中提取的一种天然黄酮类化合物,WU等^[58]研究发现其可升高p-LATS1、p-MOB1、p-YAP、p-TAZ表达,降低YAP、TAZ、CTGF、CYR61表达,激活Hippo信号通路,上调肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体1/死亡受体4(TRAILR1/DR4)、TRAIL R2/DR5、p-p53表达,诱导SMMC-7721、HCCLM3.人高转移性肝细胞癌细胞系(HCCLM3)细胞凋亡;同时还可提高p21表达,进而将肝癌细胞周期阻滞在G₂/M期。此外,徐潇等^[59]研究发现汉黄芩素联合放疗可以增强YAP、TAZ磷酸化水平,促使YAP、TAZ滞留于细胞质中,激活Hippo/YAP信号通路,提高CD8⁺T细胞比例,增强T细胞抗肿瘤免疫应答,显著缩小小鼠肝癌细胞系(Hepa1-6)肝癌荷瘤小鼠皮下转移瘤体积。石吊兰素是一种来源于吊石苣苔的黄酮类化合物,SHI等^[60]研究发现其可增强MST1/2、LATS1/2、YAP的磷酸化,降低YAP、CTGF表达,激活Hippo信号通路,并上调cleaved Caspase-3/9、cleaved多聚ADP核糖聚合酶(PARP)的表达,诱导Hep3B、HepG2细胞凋亡,协助增强肝癌细胞对索拉非尼的敏感性。杨梅素是存在于中药桑枝中的天然黄酮类化合物,LI等^[61]研究发现杨梅素联合顺铂可以提高p-LATS1/2、p-YAP表达,降低YAP、CTGF、CYR61表达,激活Hippo信号通路,上调cleaved Caspase-3表达,下调存活素(Survivin)表达,显著提高细胞凋亡率,改善顺铂耐药性,增强顺铂对HepG2、Huh-7细胞增殖和生长的抑制作用。

3.1.2 生物碱类 中药生物碱类成分具有结构多样性和功能多效性,其抗肿瘤作用机制涉及诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制血管生成及干扰糖酵解代谢等多靶点调控,在肿瘤防治领域展现出重要的研究价值^[62]。粉防己碱、吴茱萸碱、秋水仙碱、高三尖杉酯碱等对Hippo信号级联通路展现出显著的调控作用,通过改变关键蛋白的磷酸化状态以激活信号传导,进而诱导肿瘤细胞凋亡,发挥突出的抗肝癌作用。

粉防己碱是来源于中药粉防己的生物碱类成分,于文静^[63]研究发现其可升高MST1、LATS1、p-LATS1、p-YAP1表达,降低YAP1、TAZ表达,激活Hippo信号通路,上调凋亡小体表达,诱导HepG-2细胞凋亡,抑制其增殖。吴茱萸碱是来源于中药吴茱萸的生物碱类成分,ZHAO等^[64]研究发现其可

提高 MST1/2、LATS1、p-LATS1、p-YAP 表达,降低 YAP、CTGF 表达,激活 Hippo 信号通路,并上调 Bax、p53 表达,下调 Bcl-2、Survivin 表达,诱导 HepG2、Bel-7402 细胞凋亡,显著抑制其增殖生长。秋水仙碱是从秋水仙中提取的生物碱类成分,徐燕燕等^[65]研究发现其可提高 MST1、p-YAP、p-TAZ 表达,降低 YAP、TAZ 表达,激活 Hippo 信号通路,下调丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)表达,最终改善二乙基亚硝胺(DEN)/四氯化碳(CCl₄)/乙醇(C₂H₅OH)诱导的小鼠肝癌结节发生率。高三尖杉酯碱是来源于柱冠粗榧的生物碱类成分,WANG 等^[66]研究发现其可通过增加 p-MST/MST1、p-MST/MST2、p-LAST1/LAST1、p-MOB1/MOB1、p-YAP/YAP 比值及 SAV1 表达,激活 Hippo 通路,上调 cleaved Caspase-3/9、cleaved PARP 及膜联蛋白 v 表达,诱导 HepG2、Huh7 细胞凋亡,显著抑制其增殖、迁移和侵袭。虫草素是从虫草中提取的嘌呤类生物碱,谢颂钰^[67]研究发现其可提高 MST1 和 LAST1 表达,抑制 YAP1 核易位,激活 Hippo 信号通路,上调 Caspase-3、Bax、细胞色素 C(Cyt C)表达,降低 Bcl-2 表达,诱导细胞凋亡,抑制 HepG2 肝癌荷瘤小鼠皮下转移瘤生长。

3.1.3 萜类 萜类化合物是数量最为庞大的天然产物类别,可通过多通路、多机制发挥抗肿瘤功效,因此通过修饰其化学结构来设计和开发高生物活性的萜类分子,已成为现阶段医药研究领域的重点探索方向^[68]。冬凌草甲素、科罗索酸、青蒿素、双氢青蒿素可靶向调控 Hippo 通路下游分子 YAP 的表达及活性,激活 Hippo 信号级联反应,诱导细胞凋亡与周期阻滞、促进免疫细胞表达并抑制上皮间质转化及糖酵解,从而有效阻遏肝癌进展。

冬凌草甲素是从中药冬凌草中提取的四环二萜类化合物,史国军等^[69]研究发现冬凌草甲素联合 5-FU 可降低 YAP、TAZ、CTGF 表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,下调 Bcl-2、Survivin 表达,诱导人肝癌细胞系(BEL-7402)细胞凋亡,抑制其增殖。科罗索酸是来源于大叶紫薇的三萜类化合物,JIA 等^[70]研究发现其可升高 p-YAP 表达,降低 YAP 表达,并减少其与 TEAD 的结合,激活 Hippo/YAP 信号通路,同时上调 cleaved Caspase-3/Caspase-3 及 cleaved Caspase-9/Caspase-9 表达,诱导 SMMC7721、Hep3B、HepG2、Huh7 细胞凋亡,显著提高增殖抑制率。青蒿素是来源于黄花蒿的倍半萜类成分,LI 等^[71]研究发现其能促进 YAP 的磷酸化及降低其核转位,激活 Hippo/YAP 信号通路,上调 E-cadherin 表达,降低 N-cadherin、Snail 表达,减弱 MHCC97H、HCCLM3 细胞上皮间质转化,同时还可上调 p21 表达,下调细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)2、CDK4、CDK6、Cyclin B₁、Cyclin D₁ 表达,进而将肝癌细胞周期阻滞在 G₁ 期。双氢青蒿素为青蒿素的重要衍生物,GAO 等^[72]研究发现其可降低 YAP1 表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,下调 HIF-1 α 、GLUT1 及乳酸生成和耗氧速率,阻断 HepG2215、HepG2 细胞糖酵解。此外,PENG 等^[73]研究还发现其可通过降低 YAP1 表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,并增加 CD8⁺T 细胞,改善肿瘤免疫应答,从而抑制 DEN/1,4-双[(3,5-二氯吡啶-2-基)氧基]苯(TCPOBOP)诱

导的小鼠肝癌模型肿瘤生长。

3.1.4 多酚类 多酚类作为中药核心药效组分,同时具备多靶点作用及低毒优势,有望成为抗肝癌药物及辅助治疗策略研发的新方向^[74]。管花苷 B、丹酚酸 B、姜黄素、1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-(2-硝基苯基)戊-1,4-二烯-3-酮(WZ35)可通过激活 Hippo 级联信号通路,诱导细胞自噬或凋亡、抑制上皮间质转化,降低肝癌细胞增殖与侵袭活性,有效抑制肝癌进展。

管花苷 B 是一种来自中药肉苁蓉的酚类成分,YAO 等^[75]研究发现其可提高 p-YAP 表达,降低 YAP、CTGF、CYR61 表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,上调 E-cadherin 表达,下调 N-cadherin 表达,进而抑制 Hep3B 细胞上皮间质转化。丹酚酸 B 是来源于中药丹参的酚类成分,余新梅等^[76]研究发现其能增加 p-MST1、MST1、p-YAP、p-TAZ 表达,降低 YAP、TAZ、CTGF 表达,激活 Hippo 信号通路,降低 Huh7 细胞增殖和侵袭速率。姜黄素是从姜黄的根茎中提取的多酚类成分,汪向飞等^[77]研究发现姜黄素联合 5-FU 可显著降低 YAP 表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,上调 LC3 II 表达,诱导 HepG2 细胞自噬,提高其增殖抑制率。WZ35 是以姜黄素为基础衍生的新型化合物,WANG 等^[78]研究发现 WZ35 可提高 MST1/2、SAV、MOB1、p-MOB1 表达,降低 YAP 表达,激活 Hippo 信号通路,上调 cleaved Caspase-3 表达,诱导 HCCLM3 细胞凋亡,抑制其增殖。

3.1.5 皂苷类 皂苷类化合物作为广泛分布于自然界的天然活性成分,通过抑制肿瘤细胞增殖、阻断转移及抗血管生成等多元机制发挥抗肿瘤作用,在抗肿瘤药物研发和临床治疗优化上展现出巨大的开发潜力^[79]。薯蓣皂苷元、人参皂苷 CK 及 α -常春藤皂苷可通过靶向调控 Hippo 级联信号通路上下游相关蛋白表达,有效干预该通路信号转导,并诱导肝癌细胞凋亡,从而显著抑制肝癌细胞的增殖生长。

薯蓣皂苷元是一种来自中药胡芦巴的皂苷类成分,彭乐^[80]研究发现其可以升高 p-LATS1、p-YAP 表达,降低 YAP 表达,激活 Hippo 信号通路,显著抑制 MHCC-97H 细胞迁移及侵袭。人参皂苷 CK 是传统中药人参的重要活性成分,CK-3 是对其结构进行乙酰化得到的新型衍生物,ZHANG 等^[81]研究发现 CK-3 可通过提高 p-LATS1、p-YAP 表达,降低 YAP、TEAD2 表达,激活 Hippo 信号通路,并上调 Bax、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-8、cleaved Caspase-9、cleaved PARP 表达,下调 Bcl-2 表达,诱导细胞凋亡,显著缩小 HCC-LM3 肝癌小鼠皮下转移瘤体积。 α -常春藤皂苷是来源于中药预知子的皂苷类化合物,CHEN 等^[82]研究发现其可以升高 MST1、LATS1、p-LATS、p-YAP 表达,降低 YAP、TAZ、TEAD1、CTGF 表达,激活 Hippo 信号通路,上调 Bax、cleaved Caspase-3 表达,下调 Bcl-2 表达,诱导 HepG2、SMMC-7721 细胞凋亡。

3.1.6 醌类 醌类化合物作为中药中重要的天然活性成分,凭借突出的抗肿瘤活性在抗肿瘤药物研发进程中占据关键地位,极具开发价值^[83]。紫草素与竹红菌甲素可通过靶向调控 Hippo/YAP 信号通路,有效阻滞肝癌细胞的增殖进程并抑

制其迁移能力,展现出显著的抗肝癌活性。

紫草素是来自中药紫草的萘醌类成分,王瑛^[84]研究发现其可通过降低 YAP、CTGF、CYR61 表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,进而抑制细胞增殖、迁移和侵袭,阻止 HepG2 肝癌荷瘤小鼠皮下转移瘤生长。竹红菌甲素是从中药材竹黄中分离得到的萘醌类成分,WANG 等^[85]研究发现其可通过降低 YAP、TEAD、CTGF、CYR61 表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,从而抑制 HepG2、Hep3B 细胞增殖及迁移,最终发挥抗肝癌作用。

3.1.7 酯类 3,4-di-O-咖啡酰奎宁酸异丁酯(3,4-CQIE)是一种从中药金银花中提取的酯类化合物,沈婉莹^[86]研究发现 3,4-CQIE 可以浓度依赖性地降低 YAP 及 CTGF 的表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,进而降低 HepG2 细胞增殖和迁移能力。

3.1.8 苯醌类 藁本内酯是一种存在于川芎中苯醌类成分,YANG 等^[87]研究发现其可减少 YAP 核积累,增加 p-YAP、CTGF 表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,下调巨噬细胞 M2 表型标记物 CD163、CD206 的表达,进而减弱 M2-TAM 极化,增强 TAM 免疫应答能力,显著降低 HepG2 细胞活力并抑制其增殖及迁移,且安全性良好。

3.1.9 香豆素类 紫花前胡素是从紫花前胡的根中提取的香豆素类成分,LI 等^[88]研究发现紫花前胡素可以通过增强 p-LATS1、p-YAP 表达,降低 YAP、CTGF、CYR61 表达,激活 Hippo 信号通路,并显著上调 cleaved Caspase-3、cleaved PARP 表达,降低线粒体膜电位(MMP),诱导 HepG2 细胞线粒体凋亡,抑制其生长和侵袭。

3.1.10 咕吨酮类 藤黄酸是一种从藤黄中分离提取出的咕吨酮类成分,苏晋^[89]研究发现其能靶向抑制 YAP/TEAD 复合体转录活性及 CYR61、CTGF 表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,并下调 Survivin 及增殖基因细胞髓细胞瘤癌基因(c-Myc)表达,从而抑制 HepG2 细胞增殖、迁移和侵袭。中药活性成分调控 Hippo 信号通路抗肝癌的作用机制总结见增强出版附加材料。

3.2 中药复方 中药复方以中医辨证论治理论为指导,遵循君臣佐使配伍原则构建多成分协同体系,进而针对肝癌患者的病理特征进行整体调节,其疗效已在临床实践中得到充分验证^[90]。研究证实,复方斑蝥、二术解毒汤、片仔癀、正肝方等复方可通过调控 Hippo 信号通路关键组分,激活级联反应,诱导肝癌细胞凋亡,并抑制上皮间质转化进程,在抗肝癌治疗中成效显著,为优化肝癌的综合治疗体系提供了新思路与潜在临床应用方案。

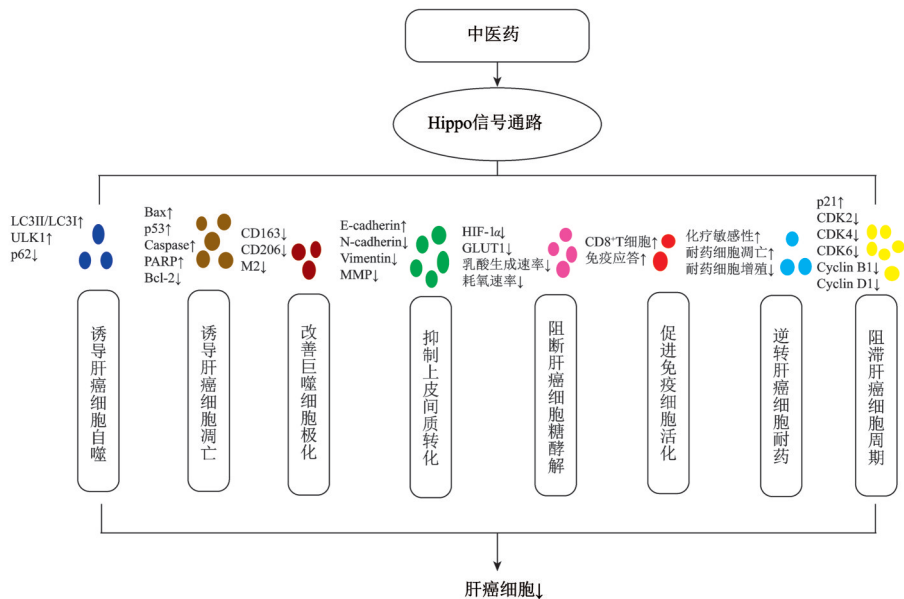
复方斑蝥胶囊基本方主要由斑蝥、西洋参、黄芪等组成,具有破血消瘀、攻毒蚀疮之功效,杨忠英等^[91]研究发现复方斑蝥胶囊组均可显著上调 LATS1、LATS2 表达,下调 YAP1 表达,激活 Hippo 信号通路,进而诱导 HepG2 细胞凋亡,显著抑制其增殖生长。二术解毒汤主要由苍术、白术、半枝莲等组成,具有健脾扶正、解毒祛湿的功效,CHENG 等^[92]研究发现二术解毒汤可以通过降低 YAP 和 TAZ 表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,下调 ALT、AST、谷氨酰转肽酶(GGT)及肿瘤

标志物谷胱甘肽 S-转移酶 Pi(GST-Pi)、甲胎蛋白(AFP)、Ki67、细胞角蛋白 19(CK19)、c-Myc 表达,进而改善二乙基亚硝胺诱导的肝癌前病变大鼠模型肝细胞变性、坏死及排列紊乱等病变情况,最终抑制肝癌的发生。片仔癀由田七、牛黄、麝香等多种中药组成,具有清热解毒、活血化瘀等功效,LUO 等^[93]研究发现片仔癀可以显著提高 YAP 的磷酸化水平,降低 YAP 核转移及表达,激活 Hippo/YAP 信号通路,上调 E-cadherin 表达,下调 N-cadherin、Vimentin、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)表达,进而阻止细胞上皮间质转化,并降低 SK-Hep-1 肝癌荷瘤小鼠肺部转移性结节数量,抑制肝癌肺转移。正肝方主要由黄芪、女贞子、丹参等组成,具有益气健脾、清热解毒之功效,宋添力等^[94]研究发现正肝方能提高 MST1、LATS1、p-LATS1、p-YAP 表达,降低 YAP 表达,激活 Hippo 信号通路,从而改善二乙基亚硝胺诱导的肝癌大鼠模型肝脏肿大程度、肝小叶结构受损、肿瘤坏死面积及肝细胞排列紊乱等病理变化,并优化肝癌大鼠模型肝脏和脾脏指数及生存率,显著发挥抗肝癌作用。中药复方调控 Hippo 信号通路抗肝癌的作用机制总结见增强出版附加材料。中医药调控 Hippo 信号通路抗肝癌的作用机制见图 2。

4 总结与展望

综上所述,Hippo 信号通路作为由多激酶构成的复杂级联体系,通过磷酸化调控效应子 YAP/TAZ 的核质分布与转录活性,影响靶基因表达,从而在肝癌发生发展中起关键作用。近年来,研究发现中医药能靶向作用于该通路,在肝癌治疗领域展现显著功效。研究证实,黄酮类、生物碱类、萜类、多酚类等中药活性成分,以及复方斑蝥、二术解毒汤、片仔癀等复方均能通过靶向调控 Hippo 级联信号通路发挥抗肝癌作用,其作用机制主要包括诱导肝癌细胞自噬和凋亡、优化巨噬细胞比例、抑制糖酵解代谢、促进免疫细胞活化、阻断上皮间质转化进程、逆转肿瘤耐药性、阻滞细胞周期等,从而多途径抑制肝癌的发生和发展。

然而,现阶段仍存在诸多制约因素:①中医药抗肝癌的作用机制极为复杂,当下研究多聚焦于自噬与凋亡调控,对 TAM 极化、糖酵解、免疫细胞活化等研究投入不足,且大量潜在机制尚未被揭示,需深入挖掘其作用原理并拓宽研究范畴;②中药活性成分种类繁多,目前对黄酮类、生物碱、萜类、多酚类等研究相对充分,但醌类、酯类、苯醌类等研究则较为匮乏,有必要系统开展对各类成分抗肝癌机制的研究,填补成分空白;③现阶段中医药调控 Hippo 通路抗肝癌机制研究主要以中药活性成分为主,对复方的研究不足,难以体现中医药多成分协同抗癌的优势,应深入开展对该方面相关机制的研究;④大多数研究目前处于细胞和动物实验阶段,虽然取得一定成果,但由于人体生理环境的复杂性和个体差异性,其实际疗效与安全性有待开展更多临床研究进一步验证;⑤肝癌的发生发展是众多信号通路共同作用的结果,中医药抗肝癌并非仅依赖 Hippo 信号通路,其他通路的协同作用机制也有待深入探索;因此,未来相关研究需优化中药活性成分的提取工艺与应用技术,整合多学科资源拓展中药活性成分抗肝癌研究的覆盖范围,并深入解析其潜在抗癌作用



注: ↓.下降; ↑.上升

图2 中医药调控Hippo信号通路抗肝癌的作用机制
Fig. 2 Mechanism of TCM regulating Hippo signaling pathway in anti-liver cancer treatment

机制及分子调控网络,同时加强复方多成分协同作用研究,以细胞及动物实验数据为基础,紧扣临床诊疗关键需求,全面探究中药活性成分及复方干预肝癌的分子机制与信号通路,并运用网络药理学、代谢组学及基因编辑技术等现代医学手段,明确作用靶点,靶向核心信号通路推进抗肝癌中药新药的研发进程,促使中医药在肝癌治疗中的优势转化为临床诊疗新技术,充分彰显中医药在肝癌防治领域的独特价值与广阔应用潜力。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

[1] KOTULKAR M, PAINE-CABRERA D, APTE U. Role of hepatocyte nuclear factor 4 alpha in liver cancer[J]. Semin Liver Dis, 2024, 44(3): 383-393.
[2] MAOMAO C, HE L, DIANQIN S, et al. Current cancer burden in China: Epidemiology, etiology, and prevention[J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(8): 1121-38.
[3] CAI Y, WANG W, JIAO Q, et al. Nanotechnology for the diagnosis and treatment of liver cancer [J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 13805-13821.
[4] XU J, LIU Y. Nanomaterials for liver cancer targeting: Research progress and future prospects[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1496498.
[5] 徐薛寓,朱永平,刘艳青,等. 中医药基于表观遗传调控肝细胞癌的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(23): 281-291.
XU M Y, ZHU Y P, LIU Y Q, et al. Research progress on the mechanism of action of traditional Chinese medicine based on epigenetic regulation of hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(23): 281-291.

[6] 原发性肝癌中医诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 919-927.
Guidelines for traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of primary liver cancer[J]. Chin J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 919-927
[7] 于春,高芬,郑兰兰,等. 肝癌相关信号通路的中药调控研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15): 232-243.
YU C, GAO F, ZHENG L L, et al. Research progress on traditional Chinese medicine regulation of liver cancer-related signaling pathways[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(15): 232-243.
[8] MOHAJAN S, JAISWAL P K, VATANMAKARIAN M, et al. Hippo pathway: Regulation, deregulation and potential therapeutic targets in cancer [J]. Cancer Lett, 2021, 507: 112-123.
[9] MRANDA G M, XIANG Z P, LIU J J, et al. Advances in prognostic and therapeutic targets for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The hippo signaling pathway[J]. Front Oncol, 2022, 12: 937957.
[10] WANG R, ZHU G. A narrative review for the Hippo-YAP pathway in cancer survival and immunity: The Yin-Yang dynamics[J]. Transl Cancer Res, 2022, 11(1): 262-275.
[11] TONG T, HUANG M, YAN B, et al. Hippo signaling modulation and its biological implications in urological malignancies[J]. Mol Aspects Med, 2024, 98: 101280.
[12] YIN F, DONG J, KANG L I, et al. Hippo-YAP signaling in digestive system tumors[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(6): 2495-2507.
[13] KOINIS F, CHANTZARA E, SAMARINAS M, et al. Emerging role of YAP and the hippo pathway in prostate cancer [J]. Biomedicines, 2022, doi: 10.3390/

- biomedicines10112834.
- [14] ZHANG S, ZHOU D. Role of the transcriptional coactivators YAP/TAZ in liver cancer[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2019, 61: 64-71.
- [15] GU Y, DING C, YU T, et al. SIRT7 promotes Hippo/YAP activation and cancer cell proliferation in hepatocellular carcinoma via suppressing MST1[J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(4):1209-1223.
- [16] SHI H, ZOU Y, ZHONG W, et al. Complex roles of Hippo-YAP/TAZ signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(16):15311-15322.
- [17] VERMA A K, BHARTI P S, RAFAT S, et al. Autophagy paradox of cancer: Role, regulation, and duality[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8832541.
- [18] ZHOU Y, WANG Y, ZHOU W, et al. YAP promotes multi-drug resistance and inhibits autophagy-related cell death in hepatocellular carcinoma via the RAC1-ROS-mTOR pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:179.
- [19] XU W, ZHANG M, LI Y, et al. YAP manipulates proliferation via PTEN/AKT/mTOR-mediated autophagy in lung adenocarcinomas[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):30.
- [20] CHEN S, WU H, WANG Z, et al. Loss of SPTBN1 suppresses autophagy via SETD7-mediated YAP methylation in hepatocellular carcinoma initiation and development[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(3):949-973.
- [21] 周玮. MOB2通过Hippo通路调控肝癌细胞迁移和侵袭及芹菜素干预的机制研究[D]. 扬州:扬州大学, 2021.
- ZHOU W. Study on the mechanism of MOB2 regulating hepatocellular carcinoma cell migration and invasion through Hippo pathway and apigenin intervention [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2021.
- [22] KULBAY M, PAIMBOEUF A, OZDEMIR D, et al. Review of cancer cell resistance mechanisms to apoptosis and actual targeted therapies[J]. *J Cell Biochem*, 2022, 123(11):1736-1761.
- [23] SUN T, CHI J T. Regulation of ferroptosis in cancer cells by YAP/TAZ and Hippo pathways: The therapeutic implications[J]. *Genes Dis*, 2021, 8(3):241-249.
- [24] D'AGUANNO S, BRIGNONE M, SCALERA S, et al. Bcl-2 dependent modulation of Hippo pathway in cancer cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):277.
- [25] JIN X, ZHAO W, ZHOU P, et al. YAP knockdown inhibits proliferation and induces apoptosis of human prostate cancer DU145 cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3):3783-3788.
- [26] SHAN L, LI Y, JIANG H, et al. Huaier restrains proliferative and migratory potential of hepatocellular carcinoma cells partially through decreased Yes-associated protein 1[J]. *J Cancer*, 2017, 8(19):4087-4097.
- [27] CHENG K, CAI N, ZHU J, et al. Tumor-associated macrophages in liver cancer: From mechanisms to therapy[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(11):1112-1140.
- [28] YANG W, YANG S, ZHANG F, et al. Influence of the Hippo-YAP signalling pathway on tumor associated macrophages (TAMs) and its implications on cancer immunosuppressive microenvironment[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6):399. doi: 10.21037/atm.2020.02.11.
- [29] XU J, LIU X Y, ZHANG Q, et al. Crosstalk among YAP, LncRNA, and tumor-associated macrophages in tumorigenesis development [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 810893. doi:10.3389/fonc.2021.810893.
- [30] ZHOU T Y, ZHOU Y L, QIAN M J, et al. Interleukin-6 induced by YAP in hepatocellular carcinoma cells recruits tumor-associated macrophages[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 138(2):89-95.
- [31] ZHAO X, WANG X, YOU Y, et al. Nogo-B fosters HCC progression by enhancing Yap/Taz-mediated tumor-associated macrophages M2 polarization[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 391(1):111979. doi:10.1016/j.yexcr.2020.111979.
- [32] FONTANA R, MESTRE-FARRERA A, YANG J. Update on epithelial-mesenchymal plasticity in cancer progression[J]. *Annu Rev Pathol*, 2024, 19:133-156.
- [33] YU H, HE J, SU G, et al. Fluid shear stress activates YAP to promote epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(11):3164-3183.
- [34] AKRIDA I, BRAVOU V, PAPADAKI H. The deadly cross-talk between Hippo pathway and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10):10065-10076.
- [35] YU S, JING L, YIN X R, et al. MiR-195 suppresses the metastasis and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma by inhibiting YAP[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59):99757-99771.
- [36] HUANG Z, ZHOU J K, WANG K, et al. PDLIM1 inhibits tumor metastasis through activating Hippo signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71(5):1643-1659.
- [37] DU D, LIU C, QIN M, et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutical targets for hepatocellular carcinoma [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2):558-580.
- [38] WANG L, ZHU Z, LIANG Q, et al. A novel small molecule glycolysis inhibitor WZ35 exerts anti-cancer effect via metabolic reprogramming [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):530.
- [39] CHEN R, ZHU S, FAN X G, et al. High mobility group protein B1 controls liver cancer initiation through Yes-associated protein -dependent aerobic glycolysis [J]. *Hepatology*, 2018, 67(5):1823-1841.
- [40] ZHANG X, LI Y, MA Y, et al. Yes-associated protein (YAP) binds to HIF-1 α and sustains HIF-1 α protein stability to promote hepatocellular carcinoma cell glycolysis under hypoxic stress[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):216.
- [41] 刘洋, 池晴佳, 田菲菲. 综合scRNA-Seq和Bulk RNA-Seq技术建立与肝癌CD8⁺T细胞相关的预后模型[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2025, 46(1):169-177.

- LIU Y, CHI Q J, TIAN F F. Establishing a prognostic model associated with CD8⁺ T cells in liver cancer using scRNA Seq and Bulk RNA Seq techniques [J]. J Xi'an Jiaotong Univ: Med Sci, 2025, 46(1): 169-177.
- [42] XU X, TAN Y, QIAN Y, et al. Clinicopathologic and prognostic significance of tumor-infiltrating CD8⁺ T cells in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(2): e13923.
- [43] STAMPOULOGLOU E, CHENG N, FEDERICO A, et al. Yap suppresses T-cell function and infiltration in the tumor microenvironment [J]. PLoS Biol, 2020, 18(1): e3000591.
- [44] WANG C, ZHU T, ZHAO Z, et al. Pan-cancer multi-omics analyses reveal crosstalk between the Hippo and immune signaling pathways in the tumor microenvironment [J]. FEBS Lett, 2022, 596(4): 449-464.
- [45] KONG D, JIANG Y, MIAO X, et al. Tadalafil enhances the therapeutic efficacy of BET inhibitors in hepatocellular carcinoma through activating Hippo pathway [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(12): 166267.
- [46] NUSSINOV R, TSAI C J, JANG H. Anticancer drug resistance: An update and perspective [J]. Drug Resist Updat, 2021, 59: 100796.
- [47] NGO M T, PENG S W, KUO Y C, et al. A yes-associated protein (YAP) and insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) signaling loop is involved in sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(15): 1-5.
- [48] WU J, CHAI H, LI F, et al. SETD1A augments sorafenib primary resistance via activating YAP in hepatocellular carcinoma [J]. Life Sci, 2020, 260: 118406.
- [49] SHU B, ZHOU Y, LEI G, et al. TRIM21 is critical in regulating hepatocellular carcinoma growth and response to therapy by altering the MST1/YAP pathway [J]. Cancer Sci, 2024, 115(5): 1476-1491.
- [50] WANG X, WU B, ZHONG Z. Downregulation of YAP inhibits proliferation, invasion and increases cisplatin sensitivity in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 585-593.
- [51] CHEN J, JIA X, LI Z, et al. Targeting WEE1 by adavosertib inhibits the malignant phenotypes of hepatocellular carcinoma [J]. Biochem Pharmacol, 2021, 188: 114494.
- [52] CHANG Y, FU X R, CUI M, et al. Activated hippo signal pathway inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in NK/T cell lymphoma cells [J]. Cancer Med, 2019, 8(8): 3892-3904.
- [53] UMEGAKI T, MORIIZUMI H, OGUSHI F, et al. Molecular dynamics simulations of a multicellular model with cell-cell interactions and Hippo signaling pathway [J]. PLoS Comput Biol, 2024, 20(11): e1012536.
- [54] CHEN T, NI N, YUAN L, et al. Proteasome inhibition suppresses KIT-independent gastrointestinal stromal tumors via targeting Hippo/YAP/Cyclin D1 signaling [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 686874.
- [55] ZHAO X, QIN W, JIANG Y, et al. ACADL plays a tumor-suppressor role by targeting Hippo/YAP signaling in hepatocellular carcinoma [J]. NPJ Precis Oncol, 2020, 4: 7.
- [56] 张燕燕, 陈月桥, 裴浩, 等. 中药黄酮类成分抗肝癌作用机制的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(7): 121-125.
- ZHANG Y Y, CHEN Y Q, PEI H, et al. Research progress on the anti liver cancer mechanism of flavonoids in traditional Chinese medicine [J]. China Arch Tradit Chin Med, 2025, 43(7): 121-125.
- [57] ZENG J, XIE H, ZHANG Z L, et al. Apigenin regulates the migration, invasion, and autophagy of hepatocellular carcinoma cells by downregulating YAP [J]. Neoplasma, 2022, 69(2): 292-302.
- [58] WU K, TENG M, ZHOU W, et al. Wogonin induces cell cycle arrest and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by activating hippo signaling [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2022, 22(8): 1551-1560.
- [59] 徐潇, 朱曙生, 翟萍萍, 等. 汉黄芩素通过 Hippo-YAP/TAZ 通路调控 MDSCs 增强肝癌放疗疗效 [J]. 现代肿瘤医学, 2025, 33(9): 1463-1472.
- XU X, ZHU S S, ZHAI P P, et al. Hanhuangqin extract enhances the radiotherapy efficacy of liver cancer by regulating MDSCs through the Hippo YAP/TAZ pathway [J]. Mod Oncol, 2025, 33(9): 1463-1472.
- [60] SHI H, ZOU Y, WANG X, et al. Activating the Hippo pathway by nevadensin overcomes Yap-driven resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma [J]. Discov Oncol, 2023, 14(1): 83.
- [61] LI M, CHEN J, YU X, et al. Myricetin suppresses the propagation of hepatocellular carcinoma via down-regulating expression of YAP [J]. Cells, 2019, 8(4).
- [62] EFFERTH T, OESCH F. Repurposing of plant alkaloids for cancer therapy: Pharmacology and toxicology [J]. Semin Cancer Biol, 2021, 68: 143-163.
- [63] 于文静. 粉防己碱通过 Hippo 通路抗肝癌作用机制研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2020.
- YU W J. Study on the mechanism of anti liver cancer effect of tetrandrine through Hippo pathway [D]. Harbin: Harbin Univ Commer, 2020.
- [64] ZHAO S, XU K, JIANG R, et al. Evodiamine inhibits proliferation and promotes apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via the Hippo-Yes-Associated Protein signaling pathway [J]. Life Sci, 2020, 251: 117424. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117424.
- [65] 徐燕燕, 朱乐乐, 李苗苗, 等. 秋水仙碱经由 Hippo 信号通路对小鼠肝癌的影响及其机制研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(2): 185-192.
- XU Y Y, ZHU L L, LI M M, et al. The effect and mechanism of colchicine on mouse liver cancer via Hippo signaling pathway [J]. Acta Univ Med Anhui, 2024, 59(2): 185-192.
- [66] WANG H, WANG R, HUANG D, et al. Homoharringtonine

- exerts anti-tumor effects in hepatocellular carcinoma through activation of the hippo pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:592071.
- [67] 谢颂钰. 虫草素调节Hippo信号通路干预肝癌的作用机制研究[D]. 福州:福建农林大学,2024.
- XIE S Y. Study on the mechanism of cordycepin regulating Hippo signaling pathway in intervention of liver cancer[D]. Fuzhou:Fujian Agric For Univ,2024.
- [68] CHOPRA B, DHINGRA A K, DHAR K L, et al. Emerging role of terpenoids for the treatment of cancer: A review[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(16):2300-2336.
- [69] 史国军,王永生,何国浓,等. 冬凌草甲素对肝癌BEL-7402/5-FU细胞增殖、凋亡、细胞周期及Hippo信号通路的影响[J]. *中国中医药科技*, 2023, 30(4):666-670.
- SHI G J, WANG Y S, HE G N, et al. The effect of oridonin on proliferation, apoptosis, cell cycle, and Hippo signaling pathway of liver cancer BEL-7402/5-FU cells [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2023, 30(4):666-670.
- [70] JIA M, XIONG Y, LI M, et al. Corosolic acid inhibits cancer progress through inactivating YAP in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Res*, 2020, 28(4):371-383.
- [71] LI Y, LU J, CHEN Q, et al. Artemisinin suppresses hepatocellular carcinoma cell growth, migration and invasion by targeting cellular bioenergetics and Hippo-YAP signaling [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(11):3367-3383.
- [72] GAO Y, GONG Y, LU J, et al. Dihydroartemisinin breaks the positive feedback loop of YAP1 and GLUT1-mediated aerobic glycolysis to boost the CD8⁺ effector T cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 225:116294.
- [73] PENG Q, LI S, SHI X, et al. Dihydroartemisinin broke the tumor immunosuppressive microenvironment by inhibiting YAP1 expression to enhance anti-PD-1 efficacy[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(5):1740-1753.
- [74] NIU C, ZHANG J, OKOLO P I 3RD. Liver cancer wars: Plant-derived polyphenols strike back[J]. *Med Oncol*, 2024, 41(5):116.
- [75] YAO J, WAN H, ZHANG J, et al. Tubuloside B, a major constituent of *Cistanche deserticola*, inhibits migration of hepatocellular carcinoma by inhibiting Hippo-YAP pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129:155552.
- [76] 余新梅,李利利,张傲,等. 丹酚酸B抑制HuH-7细胞的Hippo/YAP通路机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(1):106-113.
- YU X M, LI L L, ZHANG A, et al. Study on the mechanism of salvianolic acid B inhibiting the Hippo/YAP pathway in HuH-7 cells[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(1):106-113.
- [77] 汪向飞,朱敬. 姜黄素与5-氟尿嘧啶联用促进HepG2人肝癌细胞自噬并下调Yes相关蛋白(YAP)的表达[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(10):917-922.
- WANG X F, ZHU J. The combination of curcumin and 5-fluorouracil promotes autophagy and downregulates the expression of Yes related protein (YAP) in HepG2 human liver cancer cells [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2021, 37(10):917-922.
- [78] WANG L, ZHU Z, HAN L, et al. A curcumin derivative, WZ35, suppresses hepatocellular cancer cell growth via downregulating YAP-mediated autophagy [J]. *Food Funct*, 2019, 10(6):3748-3757.
- [79] ZHOU Y, FAROOQI A A, XU B. Comprehensive review on signaling pathways of dietary saponins in cancer cells suppression[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(20):4325-4350.
- [80] 彭乐. 薯蓣皂苷元通过c-Src/Hippo信号通路发挥抗肝癌细胞癌作用的机制研究[D]. 宜春:宜春学院,2023.
- PENG L. Mechanism study on the anti hepatocellular carcinoma effect of diosgenin through c-Src/Hippo signaling pathway[D]. Yichun:Yichun Univ,2023.
- [81] ZHANG J, TONG Y, LU X, et al. A derivant of ginsenoside CK and its inhibitory effect on hepatocellular carcinoma[J]. *Life Sci*, 2022, 304:120698.
- [82] CHEN T, SUN D, WANG Q, et al. α -Hederin Inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma cells via hippo-yes-associated protein signaling pathway [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:839603.
- [83] 鲁孟丽,邱彤,詹斯文,等. 中药活性成分单用及联合化疗药物抗肿瘤研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(4):450-457.
- LU M L, QIU T, ZHAN S W, et al. Research progress on anti-tumor effects of active ingredients in traditional Chinese medicine alone and in combination with chemotherapy drugs [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2023, 43(4):450-457.
- [84] 王瑛. Hippo/YAP信号通路介导的紫草素抗肝癌作用及其机制研究[D]. 南京:南京师范大学,2019.
- WANG Y. Study on the anti liver cancer effect and mechanism of shikonin mediated by Hippo/YAP signaling pathway [D]. Nanjing:Nanjing Norm Univ,2019.
- [85] WANG L, WANG J, CAO Y, et al. Molecular evidence for better efficacy of hypocrelin A and oleanolic acid combination in suppression of HCC growth [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 842:281-290.
- [86] 沈婉莹. 金银花中的新型咖啡酰奎宁酸类化合物抗肝癌活性及其分子机制研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2023.
- SHEN W Y. Study on the anti liver cancer activity and molecular mechanism of novel caffeoylquinic acid compounds in honeysuckle [D]. Lanzhou: Gansu Univ Chin Med,2023.
- [87] YANG J, XING Z. Ligustilide counteracts carcinogenesis and hepatocellular carcinoma cell-evoked macrophage M2 polarization by regulating yes-associated protein-mediated interleukin-6 secretion[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(17):1928-1937.
- [88] LI J, WANG H, WANG L, et al. Decursin inhibits the growth of HepG2 hepatocellular carcinoma cells via Hippo/YAP signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(12):2456-

- 2465.
- [89] 苏晋. 藤黄酸抑制 YAP/TEAD 相互作用的抗肝癌活性研究 [D]. 广州:暨南大学,2021.
- SU J. Study on the anti liver cancer activity of gambogic acid inhibiting YAP/TEAD interaction [D]. Guangzhou: Jinan University,2021.
- [90] 徐菲,曾杨丽,李娟,等. 中药复方防治肝癌作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(24):196-204.
- XU F, ZENG Y L, LI J, et al. Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine compound in preventing and treating liver cancer [J]. Chin J Exp Tradit Med Form,2019,25(24):196-204.
- [91] 杨忠英,岳德永,程凤姣. 复方斑蝥胶囊对肝癌细胞 Hippo/YAP 通路及血管生成拟态的影响[J]. 中国药师,2021,24(11):1983-1986,1992.
- YANG Z Y, YUE D Y, CHENG F J. The effect of compound cantharidis capsules on Hippo/YAP pathway and vasculogenic mimicry in liver cancer cells[J]. China Pharm,2021,24(11):1983-1986,1992.
- [92] CHENG Y, CHEN T, CHEN J. Erzhu Jiedu decoction ameliorates liver precancerous lesions in a rat model of liver cancer[J]. J Cancer,2020,11(24):7302-7311.
- [93] LUO Z Y, TIAN Q, CHENG N M, et al. Pien Tze Huang inhibits migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by repressing PDGFRB/YAP/CCN2 Axis activity [J]. Chin J Integr Med,2024,30(2):115-124.
- [94] 宋添力,王一民,孙童,等. 正肝方对二乙基亚硝胺诱导的肝癌大鼠的抗癌作用及机制:基于激化 Hippo/YAP 通路[J]. 南方医科大学学报,2025,45(4):799-809.
- SONG T L, WANG Y M, SUN T, et al. The anticancer effect and mechanism of Zhenggan formula on diethylnitrosamine induced liver cancer in rats: Based on the activation of Hippo/YAP pathway [J]. J South Med Univ, 2025,45(4):799-809.
- [责任编辑 张丰丰]